

Aus der Robert-Koch-Klinik Homburg/Saar
Klinik für Innere Medizin V -
Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. R. Bals)

Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

**Zusammenhänge zwischen klinischer Schweregradeinteilung,
Belastungsuntersuchungen und Hämodynamik**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von
Jochen Klemm
geboren am 16.06.1979
in Saarbrücken

1. Tag der Promotion :
2. Dekan :
3. 1. Berichterstatter :
2. Berichterstatter :

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	4
1 Einleitung.....	7
1.1 Pathophysiologie der chronischen thromboembolischen Hypertonie.....	7
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	7
1.1.2 Pathogenese und Pathophysiologie.....	9
1.2 Diagnose der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie.....	10
1.2.1 Anamnese und klinische Symptome.....	10
1.2.2 Klinische Diagnostik.....	11
1.2.3 Apparative Diagnostik.....	10
1.2.3.1 Lungenfunktion und Blutgasanalyse (BGA).....	11
1.2.3.2 Elektrokardiographie (EKG).....	12
1.2.3.3 Bildgebende Verfahren.....	12
1.2.3.3.1 Echokardiographie.....	12
1.2.3.3.2 Röntgen-Thorax.....	13
1.2.3.3.3 Computertomographie (CT).....	13
1.2.3.3.4 Ventilations-/Perfusionsszintigraphie.....	13
1.2.3.3.5 Kernspintomographie.....	14
1.2.3.3.6 Pulmonalisangiographie.....	14
1.2.3.4 Rechtsherzkatheter.....	15
1.2.3.5 funktionelle Belastungsverfahren.....	16
1.2.3.5.1 6-Minuten-Gehtest.....	16
1.2.3.5.2 Spiroergometrie.....	16
1.3 Differentialdiagnose der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie.....	17
1.4 Therapie und Prognose der chronisch thromboembolischen pulmonalen Therapie.....	17
1.4.1 Die pulmonale Thrombendarteriektomie (PTE).....	17
1.4.2 Medikamentöse Behandlungsstrategien.....	19
1.4.3 Pulmonale Ballonangioplastie und Lungentransplantation.....	21
2 Patienten und Methoden.....	22
2.1 Patienten.....	22
2.2 Messmethoden und Messgrößen.....	22
2.2.1 Spiroergometrie.....	22
2.2.1.1 Erläuterung der spiroergometrisch ermittelten Parameter.....	23
2.2.2 Rechtsherzkatheruntersuchung.....	25
2.2.3 Echokardiographie.....	26

2.2.4	6-Minuten-Gehtest.....	27
2.2.5	Blutgasanalyse.....	27
2.2.6	Blutdruckmessung.....	27
2.2.7	Lungenfunktionsdiagnostik.....	27
2.3	Sonstige patientenbezogene Daten.....	28
2.4	Statistische Methoden.....	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Gesamtkollektiv deskriptiv.....	31
3.1.1	Anthropometrische Daten.....	31
3.1.2	NYHA-Klassifikation.....	32
3.1.3	Splenektomie, Anlage eines atrioventrikulären Shuntes und Gerinnungsstörungen.....	32
3.1.4	Blutgruppenverteilung.....	33
3.1.5	Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	34
3.1.6	Echokardiographie.....	35
3.1.7	Blutgasanalyse.....	35
3.1.8	Lungenfunktionsdiagnostik.....	35
3.1.9	Spiroergometrie.....	36
3.1.10	6-Minuten-Gehtest.....	38
3.2	Vergleich der Patienten mit Indikation zur PTE versus Patienten ohne OP-Indikation.....	38
3.2.1	Rechtsherzkatheter bei Patienten mit PTE versus Patienten ohne OP-Indikation.....	39
3.2.2	Lungenfunktion bei Patienten mit Indikation zur PTE versus Patienten ohne OP-Indikation.....	40
3.2.3	Spiroergometrie bei Patienten mit Indikation zur PTE versus Patienten ohne OP-Indikation.....	41
3.2.4	6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit Indikation zur PTE versus Patienten ohne OP-Indikation.....	43
3.3	Korrelationen.....	43
3.3.1	Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und funktioneller Belastungstests bzw. hämodynamischer Parametern.....	43
3.3.1.1	Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und Messgrößen der Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	43
3.3.1.2	Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und spiroergometrischen Messgrößen.....	47
3.3.1.3	Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und Herzfrequenz bzw. Blutdruck unter maximaler Belastung.....	50
3.3.1.4	Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und der 6-Minuten-Gehstrecke.....	52
3.3.2	Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Parametern der Rechtskatheteruntersuchung.....	53
3.3.3	Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und spiroergometrischen Messgrößen.....	54

3.3.4	Zusammenhang zwischen der 6-Minuten-Gehstrecke und Blutdruck bzw. Herzfrequenz.....	57
3.3.5	Zusammenhang zwischen hämodynamischen und spiroergometrischen Parametern.....	59
3.3.5.1	Zusammenhang zwischen den pulmonalarteriellen Drücken und den spiroergometrischen Parametern.....	59
3.3.5.2	Zusammenhang zwischen mittlerem rechtsatrialem Druck Herzzeitvolumen bzw. pulmonalvaskulärem Widerstand und spiroergometrischen Parametern.....	64
3.3.6	Zusammenhang zwischen dem arteriellen Blutdruck unter maximaler Belastung, der maximalen Herzfrequenz und den spiroergometrischen Parametern.....	72
3.4	Übereinstimmung des dopplerechokardiographisch bestimmten rechtsventrikulären systolischen Drucks und des invasiv gemessenen systolischen pulmonalarteriellen Drucks.....	78
4	Diskussion.....	81
4.1	Lungenfunktion.....	81
4.2	Spiroergometrie.....	82
4.3	Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und funktionellen Untersuchungen.....	83
4.3.1	Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und Rechtsherz-Katheter.....	84
4.3.2	Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und Spiroergometrie.....	84
4.3.3	Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und 6-Minuten-Gehstrecke.....	85
4.4	Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Rechtsherzkatheter.....	85
4.5	Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Spiroergometrie.....	86
4.6	Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Blutdruck bzw. Herzfrequenz.....	86
4.7	Zusammenhang zwischen Rechtsherzkatheter und Spiroergometrie.....	87
4.8	Zusammenhang zwischen Spiroergometrie und Blutdruck (unter maximaler Belastung)	88
4.9	Zusammenhang zwischen Echokardiographie und Rechtsherzkatheter.....	89

4.10	Vergleich Patientengruppen mit und ohne Indikation zur pulmonalen Thrombendarterektomie	90
4.11	Schlussfolgerung.....	91
5	Literaturverzeichnis.....	93
6	Abbildungsverzeichnis.....	108
7	Tabellenverzeichnis.....	114
8	Veröffentlichung der Studienergebnisse.....	116
9	Danksagung.....	117
10	Lebenslauf.....	118

Abkürzungsverzeichnis

BGA	Blutgasanalyse
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie
DLCO	Diffusionskapazität
EqCO ₂	Atemäquivalent für Kohlendioxid
FEV1	forcierte 1-Sekundenkapazität
dia	diastolisch
EKG	Elektrokardiographie
HZV	Herzzeitvolumen
MEF	mittlerer expiratorischer Flow
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PO ₂ bzw. PCO ₂	Partialdruck für Sauerstoff bzw. Kohlendioxid
PTE	Pulmonale Thrombendarteriektomie
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RAPm	mittlerer rechtsatrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
RR	peripher arterieller Blutdruck nach Riva-Rocci
RV	Residualvolumen
RVSP	rechtsventrikulärer systolischer Druck
sys	systolisch
TLC	Totale Lungenkapazität
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VC	Vitalkapazität

Zusammenfassung

Hintergrund: Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist charakterisiert durch eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf, verursacht durch rezidivierende Lungenembolien oder seltener durch andere Erkrankungen, welche zu einer Obstruktion der Pulmonalarterien führen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen klinischer Schweregradeinteilung, funktioneller Belastungstests und invasiver/nichtinvasiver Rechtsherzdiagnostik untersucht. Nach Aufteilung des Gesamtkollektives in zwei Gruppen (Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie vs. keine Indikation zur Thrombendarteriektomie) wurden diese beiden Gruppen auf Unterschiede der o.g. Untersuchungsergebnisse hin untersucht.

Patienten und Methode: Es wurden die Daten von 141 Patienten mit schwerer CTEPH aus dem Patientengut der Klinik für Innere Medizin V der Universitätsklinik des Saarlandes retrospektiv ausgewertet. In die Studie gingen die klinischen Befunde sowie die Befunde von Lungenfunktionsanalyse, 6-Minuten-Gehstest, Spiroergometrie, Echokardiographie und Rechtsherzkatheter ein. Bei 105 der 141 Patienten wurde die Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie gestellt.

Ergebnisse:

Die Lungenfunktion zeigte bei den Patienten des Gesamtkollektivs eine leichte obstruktive Ventilationsstörung mit Überblähung der Lunge ($RV/TLC\% = 43\%$, $MEF25\%_{Ref} = 42\%$).

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Einteilung des Schweregrades mittels New York Heart Association-Klassifikation (NYHA) und funktionellen Untersuchungen finden sich signifikante Unterschiede bezüglich der einzelnen NYHA-Klassen und der mittels Rechtsherzkatheter gemessenen Parameter: systolischer pulmonalarterieller Druck (PAPsys) ($p=0,027$), diastolischer pulmonalarterieller Druck (PAPdia) ($p<0,001$), pulmonalarterieller Mitteldruck (PAPm) ($p=0,019$), Herzzeitvolumen (HZV) ($p<0,001$) und pulmonalvaskulärem Widerstand (PVR) ($p<0,001$). Kein signifikanter Unterschied ließ sich hingegen für den mittleren rechtsatrialen Druck (RAPm) feststellen.

Als ein Maß für die verringerte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei CTEPH fanden sich, gegenüber den Normalwerten, in der Spiroergometrie deutlich reduzierte Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max), der maximalen Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht VO_2/kg , des peak- O_2 -Puls und der maximal erbrachten Leistung.

Deutlich erhöht waren hingegen die Werte der CO_2 - bzw. O_2 -Atemäquivalente und der VE/VCO_2 -slope.

Entsprechend fand sich ein signifikanter Unterschied in der maximal erbrachten Leistung ($p < 0,001$) und der maximalen Sauerstoffaufnahme VO_2max ($p < 0,001$) zwischen den einzelnen NYHA-Gruppen.

Auch die 6-Minutengestrecke verringerte sich signifikant ($p = 0,003$) mit zunehmendem NYHA-Schweregrad.

Hingegen fand sich zwischen den Ergebnissen des 6-Minuten-Gehtests und denen des Rechtsherzkatheters keine signifikante Korrelation.

Deutlicher korrelierten die Variablen der Spiroergometrie mit der zurückgelegten Gehstrecke. So fanden sich signifikante Unterschiede der Gehstrecke bezogen auf die maximale Leistung ($r = 0,636$, $p < 0,001$), maximale Sauerstoffaufnahme VO_2max ($r = 0,584$, $p < 0,001$), $\text{VO}_2\text{max}/\text{kg KG}$ ($r = 0,615$, $p < 0,001$), O_2 -Puls ($r = 0,428$, $p < 0,001$), VCO_2max ($r = 0,578$, $p < 0,001$) und die VE/VCO_2 -slope ($r = -0,294$, $p = 0,008$).

Im Vergleich zwischen Rechtsherzkatheter- und Spiroergometriebefunden fanden sich zahlreiche Korrelationen. So zeigten sich unter anderem signifikante Korrelationen zwischen Herzzeitvolumen und maximal erbrachter Leistung ($r = 0,366$, $p < 0,001$), VO_2max ($r = 0,400$, $p < 0,001$), sowie dem CO_2 -Atemäquivalent EqCO_2max ($r = -0,346$, $p < 0,001$), des weiteren zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und maximal erbrachter Leistung ($r = -0,378$, $p < 0,001$), VO_2max ($r = -0,427$, $p < 0,001$), sowie EqCO_2max ($r = 0,338$, $p < 0,001$).

Im Vergleich der Ergebnisse zwischen den Patientengruppen mit und ohne Indikation zur pulmonalen Thrombendariektomie fanden sich signifikant höhere Werte des VE/VCO_2 -slope bei Patienten mit Operationsindikation (65, 2 vs. 56,9; $p = 0,026$).

Im Vergleich zum invasiv gemessenen systolischen pulmonalarteriellen Druck, unterschätzte die echokardiographische Bestimmung in 46% der Fälle trotz guter Korrelation der beiden Methoden ($r = 0,616$, $p < 0,001$) den tatsächlichen invasiv gemessenen Druck um mehr als 10mmHg.

Schlussfolgerungen:

In der vorliegenden Untersuchung wurden in einem großen Kollektiv von Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie funktionelle Parameter analysiert und damit dieses Krankheitsbild weiter charakterisiert.

Wie erwartet fanden sich signifikante Korrelationen zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und den Ergebnissen der Spiroergometrie, insbesondere mit der maximalen Sauerstoffaufnahme, sowie signifikante Korrelationen zwischen hämodynamischen Ruheparametern und Parametern der Spiroergometrie. Hingegen fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gehstrecke und den pulmonalarteriellen Drücken bzw. dem pulmonalvaskulären Widerstand im vorliegenden Patientenkollektiv. Wir fanden also in unserem Datensatz von Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ähnliche funktionelle Einschränkungen wie bei den bisher umfassender untersuchten Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie.

Während sich zwischen der Gehstrecke im 6-Minuten Gehtest und den hämodynamischen Messungen in Ruhe keine signifikante Korrelation nachzuweisen war, korrelierten die Parameter der Spiroergometrie mit den hämodynamischen Messungen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass beim Vergleich dieser Methoden nur die Spiroergometrie die hämodynamischen Einschränkungen bei CTEPH widerspiegelt.

Der echokardiographisch ermittelte systolische pulmonalarterielle Druck erlaubt nur eine Schätzung des tatsächlichen systolischen pulmonalarteriellen Drucks bei CTEPH und weicht in fast der Hälfte der Fälle um mehr als 10 mmHg zwischen beiden Messmethoden ab.

Bei Patienten, bei denen aufgrund eines zu hohen PVR, zu peripherer Thromben und/oder des klinischen Gesamtbildes keine OP-Indikation gestellt wurde, fand sich ein signifikant niedrigerer VE/VCO₂-slope als bei Patienten mit OP-Indikation. Der VE/VCO₂-slope könnte daher ein weiterer wichtiger Parameter zur Evaluation eines operativen Vorgehens sein.

Abstract

Background: The chronic thromboembolic pulmonary hypertension is characterized by an increase of pressure in the pulmonary circulation caused by recurrent pulmonary embolism or more seldom by other diseases leading to an obstruction of the pulmonary arteries.

In the following study, the relationships between risk profile and occurrence of the disease, the clinical severity, different pulmonary exercise tests and invasive/noninvasive right heart diagnostics are analyzed. Furthermore, the difference concerning the diagnostic methods specified above is studied between the patient population with indication to pulmonary thrombendarterectomy versus the population without indication to operative procedure.

Patients and Methods: In this study, the data of 141 patients suffering from severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension is studied. The patients were all hospitalized in the University Hospital Homburg / Department of Internal Medicine V-Pneumology.

The diagnostic procedures analyzed in this study comprised clinical parameters, 6-minute walking-test, cardiopulmonary exercise testing, echocardiography and right heart catheterization.

The indication for pulmonary thrombendarterectomy was seen in 105 of the 141 patients.

Results: The lung function tests showed a moderate emphysema ($RV/TLC\% = 43\%$) with an obstruction especially of the small airways ($MEF_{25\%}Ref = 42\%$).

Concerning right heart catheterization, there are significant differences between patients of NYHA functional classes regarding PAPsys ($p=0,027$), PAPdias ($p<0,001$), PAPm ($p=0,019$), cardiac output ($p>0,001$) and pulmonar vascular resistance. No significant difference was found for RAPm between NYHA-classes.

The cardiopulmonary exercise test showed low values for VO_2max , VO_2/kg , peak oxygen uptake and for peak workload on the one hand. On the other hand there were increased values for EqCO_2 , EqO_2 and for $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$.

There are significant differences between the NYHA functional classes concerning peak workload ($p<0,001$) on the one hand and the peak oxygen uptake VO_2max ($p<0,001$) on the other hand.

The 6-minute walk distance decreased significantly with an increased NYHA functional class ($p=0,003$).

There was no correlation between the 6-minute walking distance and parameters of right heart catheterization

In relation to cardiopulmonary exercise testing the 6-minute walking distance correlated significantly with peak workload ($r=0,636$, $p<0,001$), peak oxygen uptake VO_2max ($r=0,584$, $p<0,001$), VO_2/kg ($r=0,615$, $p<0,001$), peak oxygen pulse ($r=0,428$, $p<0,001$), VCO_2max ($r=0,578$, $p<0,001$) and the $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$ ($r=-0,294$, $p=0,008$).

The variables of right heart catheterization correlated with the following variables of cardiopulmonary exercise testing: cardiac output vs. peak workload ($r=0,366$, $p<0,001$), cardiac output vs. VO_2max ($r=0,400$, $p<0,001$), cardiac output vs. EqCO_2max ($r=-0,346$, $p<0,001$), pulmonary vascular resistance vs. peak workload ($r=-0,378$, $p<0,001$), pulmonary vascular resistance vs. VO_2max ($r=-0,427$, $p<0,001$) and pulmonary vascular resistance vs. EqCO_2max ($r=0,338$, $p<0,001$).

The patient group with indication for pulmonary thrombendarterectomy showed a higher $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$ (65,2 vs. 56,9) than the patients without indication to an operative therapy ($p=0,026$).

Conclusion:

As expected this study showed significant correlations between 6-minute walking distance and variables of cardiopulmonary exercise testing (especially 6-minute walking distance vs. VO_2max), and significant correlations between hemodynamics and cardiopulmonary exercise test parameters, e.g. cardiac output vs. peak oxygen uptake, while there was a poor correlation between 6-minute walking distance and

cardiac output and no correlation between 6-minute walking test and pulmonary artery pressures or pulmonary vascular resistance in patients with CTEPH.

There was no significant correlation between hemodynamics at rest and 6-minute walking test, while there was a correlation between hemodynamics at rest and cardiopulmonary exercise testing parameters. These results show that only the cardiopulmonary exercise testing reflects the hemodynamic impairment in CTEPH patients.

In patients not considered for surgical therapy because of a too elevated pulmonary vascular resistance, too peripheral thrombotic material and/or clinical findings excluding an operative procedure, there was a significant lower VE/VCO₂-slope than in patients with indication to pulmonary thrombendarterectomy. So this variable could be another important parameter in evaluation of an operative procedure in this disease.

1. Einleitung

1.1 Pathophysiologie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH)

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Der Begriff Pulmonale Hypertonie umfasst eine Vielzahl von Erkrankungen, welche durch eine Druckerhöhung in der Lungenstrombahn charakterisiert sind. Per definitionem liegt eine pulmonale Hypertonie bei Überschreitung des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (PAPm) von 25 mmHg in Ruhe (Galie et al., 2004) vor. Bei Druckwerten zwischen 20 und 24 mmHg spricht man von einer grenzwertigen pulmonalen Hypertonie.

Auf der WHO-Weltkonferenz von Evian (Rich et al., 1998) wurde eine klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie in fünf Kategorien erarbeitet (Tab.1), welche auf dem „4th World Symposium on Pulmonary Hypertension“ 2008 in Dana Point (Kalifornien) modifiziert wurde.

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1. idiopathische PAH (iPAH)
- 1.2. hereditäre PAH (hPAH)
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglin
 - 1.2.3. unbekannt
- 1.3. assoziiert mit Medikamenten und Toxinen
- 1.4. assoziiert mit
 - 1.4.1. Bindegewebserkrankungen
 - 1.4.2. HIV-Infektion
 - 1.4.3. portaler Hypertonie
 - 1.4.4. kongenitalen Herzerkrankungen
 - 1.4.5. Schistosomias
 - 1.4.6. chronisch hämolytischer Anämie
- 1.5. Persistierende Pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen

1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)**2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens**

- 2.1. systolische Dysfunktion
- 2.2. diastolische Dysfunktion
- 2.3. Klappenerkrankungen

3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1. chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2. interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3. andere Lungenerkrankungen mit gemischter restriktiver und obstruktiver Komponente
- 3.4. Schlafapnoesyndrom
- 3.5. alveoläre Hypoventilation
- 3.6. chronische Höhenkrankheit
- 3.7. anlagenbedingte Fehlbildungen

4. Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)**5. Pulmonale Hypertonie unklarer multifaktorieller Mechanismen**

- 5.1. hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2. systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose: Lymphangiomeleiomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis
- 5.3. metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheiten, Gaucher-Erkrankung, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4. Andere (Tumor, Mediastinitis, dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz)

Tab. 1: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie gemäß 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, Dana Point (2008)

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie wird in dieser Klassifikation als Gruppe 4 aufgeführt. Sie umfasst die thromboembolische Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien, Obstruktion distaler Pulmonalarterien und embolisch bedingte pulmonale Hypertonie durch Tumore, Parasiten und Fremdkörper.

Ätiologie und Pathogenese der CTEPH sind noch immer nicht einheitlich geklärt. Zur Entstehung dieser Erkrankung gibt es mehrere Theorien.

Zum Einen wird die CTEPH als Folge einer oder mehrerer, symptomatisch oder asymptomatisch abgelaufener Lungenembolien gesehen, welche nicht komplett aufgelöst werden konnten. Von diesen Residuen in der Lungenstrombahn gehen nun Umbauvorgänge aus und es kommt zur Organisation des thrombotischen Materials.

Histologisch findet sich das Bild einer organisierten Thrombose (Moser & Bloor, 1993; Viner et al., 1994). Pengo et al. fanden eine kumulative Zwei-Jahres-Inzidenz von 3,8 Prozent für das Auftreten einer CTEPH nach akuter Lungenembolie (2004).

Zum anderen diskutiert man, ob bei einem Teil der Patienten mit CTEPH nicht eine primäre Arteriopathie vorliegt, welche durch in situ- Thrombosierung in der Lungenstrombahn zustande kommt (Egermayer & Peacock, 2000). Denn es gibt viele Gemeinsamkeiten zwischen der pulmonal arteriellen Hypertonie und der CTEPH. So konnte gezeigt werden, dass keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die Vasoreaktivität auf inhalatives NO und Iloprost bestehen (Suntharalingam et al. 2007).

Von den meisten klinisch tätigen Ärzten wird die Theorie der thromboembolischen Genese als Ursache der CTEPH gesehen. In einer Studie erhöhten die Splenektomie, die Anlage eines ventrikulatrialen bzw. – peritonealen Shunt und chronische Entzündungszustände das Risiko, eine CTEPH zu entwickeln.

Gerinnungsstörungen (Wolf et al., 2000) und Störungen der Fibrinolyse (Mitchell et al., 1992) konnten mit dem Vorhandensein von Antiphospholipidantikörper und/oder Lupus Antikoagulans bei 10-20% der Patienten und mit erhöhten Faktor VIII- und VonWillebrandt-Faktor-Titern in CTEPH-Populationen (Bondermann et al., 2003) nachgewiesen werden.

1.1.2 Pathogenese und Pathophysiologie

Nach einem initialen symptomatisch oder asymptomatisch thromboembolischen Ereignis vergehen Monate bis Jahre, in denen der Patient beschwerdefrei ist. Diese Zeitspanne zwischen Lungenembolie und Beginn der ersten Symptome wird im englischen Sprachraum auch als „Honeymoon“-Periode bezeichnet.

Im Gefäßbett der Lungenstrombahn finden aber schon Umbauprozesse statt, die zur Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) führen. Diese Umbauprozesse umfassen in situ-Thrombosierung, Angiogenese und Proliferation von glatten Muskelzellen, welche von diversen Mediatoren reguliert werden. Das Ausmaß der thromboembolischen Obstruktion variiert stark zwischen den einzelnen Patienten: von thrombotischen Residuen mit geringgradiger funktioneller Auswirkung bis hin zu

ausgedehnten Obstruktionen der zentralen, lobären oder segmentalen Lungenarterien reicht das klinische Bild. Auch distal des eigentlichen Thrombus kommt es im Laufe der Zeit zu Veränderungen: Häufig finden sich eine Mediahypertrophie und plexiforme Läsionen, welche nicht von den anatomischen Befunden bei PAH unterschieden werden können (Moser & Bloor, 1993).

Das Herz reagiert auf die Zunahme des PVR mit einer Hypertrophie des rechten Ventrikels (RV). Dabei steigen die mittleren Drücke im RV und rechten Atrium an, es bildet sich ein cor pulmonale chronicum aus.

In den betroffenen Segmenten kommt es zu einer Minderperfusion, was zu einer Zunahme des alveolären Totraumes führt. Das Ventilation/Perfusions-Verhältnis (V/Q) verschiebt sich zunehmend zu Gunsten der Ventilation, das Herzzeitvolumen (HZV) fällt ab, es kann zur Shuntbildung auf pulmonaler und kardialer Ebene kommen. All dies führt zu einer sich ständig verstärkenden Hypoxämie.

Sind alle Kompensationsmöglichkeiten ausgeschöpft, kommt es zu klinischen Symptomen der Rechtsherzinsuffizienz und letztlich zum Rechtsherzversagen.

1.2 Diagnose der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

1.2.1 Anamnese und Symptome

Da die rezidivierenden Lungenembolien oftmals klinisch stumm verlaufen, kann die Vorgeschichte leer sein. Bei genauer Anamnese finden sich jedoch oftmals Phasen von Dyspnoe, Pleurodynie, Thrombophlebitis und lokalisierten Muskelschmerzen des Beines in der Vergangenheit (Palla et al., 1993), was eventuell auf abgelaufene Lungenembolien oder tiefe Beinvenenthrombosen schließen lässt.

Das klinische Bild zu Beginn der Erkrankung symptomarm, eventuell sogar symptomfrei. Abhängig vom Schweregrad klagen die Patienten mit manifester pulmonaler Hypertonie über Leistungsminderung, chronische Müdigkeit und vor allem über Belastungs- bzw. Ruhedyspnoe. Auch Synkopen sind nicht selten.

1.2.2 Klinische Diagnostik

Die klinischen Befunde sind ebenfalls von der Ausprägung der pulmonalen Hypertonie abhängig.

Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz sind hepatojugulärer Reflux, gefüllte Jugularvenen, Ödeme der unteren Extremität, Hepatomegalie und Aszites.

Die Hypoxämie äussert sich in Zyanose, Dys- und Tachypnoe.

Bei der Auskultation finden sich an Zeichen der Rechtsherzbelastung oft ein fixiert gespaltenen zweiter Herzton bei verzögertem Pulmonalklappenschluss und Systolikum über dem 3.-5. ICR rechts parasternal infolge einer Trikuspidalinsuffizienz.

1.2.3 Apparative Diagnostik

Die Diagnosestellung einer CTEPH erfolgt nach einer Stufentherapie durch Zusammenschau der zur Verfügung stehenden Verfahren und setzt sich aus den ergänzenden Bausteinen Ventilationsszintigraphie, Angio-CT, Kernspintomographie und Angiographie zusammen. Im Folgenden wird auf die zur Diagnose einer PHT beitragenden Untersuchungen und die zur Diagnosestellung einer CTEPH erforderlichen Untersuchungen eingegangen.

1.2.3.1 Lungenfunktion und Blutgasanalyse (BGA)

Im Frühstadium der Erkrankung liegen die Lungenfunktionsparameter oftmals noch im Normbereich. In 22% bzw. 29% der Fälle zeigten sich in früheren Untersuchungen restriktive Veränderungen der Lunge (Thimothy et al., 1996 bzw. Horn et al., 1983). Auch wurden obstruktive Lungenfunktionsmuster beschrieben (Moser et al., 1992). Die Mehrzahl der Patienten weist eine Reduktion der Diffusionskapazität (DLCO) auf. Das Maß der Reduktion der DLCO spiegelt aber nicht das Ausmaß der vaskulären Obstruktion wider. Auch schließt eine normwertige DLCO die Diagnose einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie nicht aus (Moser et al., 1992).

Typische Merkmale der CTEPH in der Blutgasanalyse sind die Erhöhung des alveolär-arteriellen O_2 -Gradienten, und der Abfall des arteriellen

Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2) unter Belastung, während dieser in Ruhe durchaus normal sein kann.

1.2.3.2 Elektrokardiographie(EKG)

Veränderungen im EKG bei Patienten mit CTEPH sind relativ unspezifisch und reflektieren die Rechtsherzbelastung: negative T-Wellen in den Ableitungen II, III, aVF, rechts präcordial, P pulmonale, die Verschiebung der Herzachse nach rechts sowie das Auftreten eines $\text{S}_1\text{Q}_{\text{III}}$ -Typ bzw. Rechtsschenkelblocks (Lewczuk et al., 2004).

1.2.3.3 Bildgebende Verfahren

1.2.3.3.1 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie ist die Methode, die oftmals den Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie lenkt. Es lassen sich eine Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels mit paradoxen Wandbewegungen, eine Linksverschiebung des interventrikulären Septums mit Kompression des linken Ventrikels, eine Erweiterung des rechten Vorhofes und Regurgitationen über der Trikuspidalklappe im Sinne einer Trikuspidalinsuffizienz nachweisen. Zudem lassen sich mit Hilfe der Echokardiographie Klappenfehler, die zu einer pulmonalen Hypertonie führen ausschließen. Auch können mit der pulmonalen Hypertonie assoziierte Perikardergüsse diagnostiziert werden.

Dopplersonographisch kann ein erhöhter PAPsys über die Bestimmung des Refluxjets über der Trikuspidalklappe (Normal: $< 2,8 \text{ m/s}$, leichte pulmonale Hypertonie: $2,8 - 3,4 \text{ m/s}$, \geq mittelgradige pulmonale Hypertonie: $>3,4 \text{ m/s}$) näherungsweise bestimmt werden (Yock et al. 1984). Letztlich resultiert eine rechtsventrikuläre Insuffizienz mit erniedrigtem rechtsventrikulärem Schlagvolumen, was zu einer erniedrigten Vorlast des linken Ventrikels führt. Dies und die Kompression des linken Ventrikels führen auch zu einer echokardiographisch nachweisbaren Einschränkung der linksventrikulären Funktion (Menzel et al., 2000). Im Gegensatz zur systolischen linksventrikulären Pumpfunktion ist die Bestimmung der rechtsventrikulären Pumpfunktion wenig standardisiert. Parameter, welche die rechtsventrikuläre Funktion abschätzen lassen sind der Tei-Index auch myocardial performance Index genannt (Tei et al., 1996), sowie die Bewegung der

Trikuspidalklappenebene „TAPSE“ (tricuspidal annular plane systolic excursion) (Forfia et al., 2006). Die beiden genannten Parameter besitzen auch prognostische Relevanz (Forfia et al., 2006, Yeo et al. 1998).

1.2.3.3.2 Röntgen-Thorax

In der Röntgenaufnahme des Thorax können sich Areale mit Hypo- bzw. Hyperperfusion sowie eine Erweiterung oder Asymmetrie der zentralen Anteile der Pulmonalarterien zeigen. Eine Vergrößerung der rechten Herzhöhlen ist am besten in der Thorax-Seitenaufnahme sichtbar.

1.2.3.3.3 Computertomographie(CT)

Die Spiral-CT des Thorax mit Kontrastmittelgabe in Mehrschichttechnik ist unerlässlich in der Diagnosestellung und Therapieplanung der CTEPH. Hiermit lassen sich Emboli, Gefäßveränderungen, Lungeninfarkte sowie Zeichen der pulmonal-arteriellen Hypertonie und kardialer Veränderungen direkt darstellen. Ein typischer Befund bei CTEPH sind scharf begrenzte mosaikartige Perfusionsdefekte (King et al., 1998). Bergin et al. zeigten 1997, dass die Computertomographie der Kernspintomographie in ihrer diagnostischen Wertigkeit überlegen war. Zudem ist die Computertomographie wichtig zum differentialdiagnostischen Ausschluss von Lungenparenchymerkrankungen.

1.2.3.3.4 Ventilations-/Perfusionsszintigraphie

Eine Ventilations/Perfusionsszintigraphie der Lunge gehört ebenfalls zu obligaten Methoden in der Diagnostik der CTEPH. Zum Ausschluss einer PAH muss sich ein mindestens segmentaler Perfusionsdefekt darstellen (Fishman et al., 1983), Meistens zeigen sich jedoch bilaterale segmentale oder sogar lobäre Defekte. Bei normaler Ventilations-Perfusionsszintigraphie ist das Vorliegen einer CTEPH sehr unwahrscheinlich. Tunariu et al. konnten 2007 zeigen, dass die Ventilations-perfusionsszintigraphie eine höhere Sensitivität als die Computertomographie in der Diagnostik der CTEPH aufweist. Aussagen über den Schweregrad der Gefäßobstruktion lässt die Szintigraphie jedoch nicht zu, da mit dieser Methode die vaskuläre Obstruktion regelhaft unterschätzt wird (Ryan et al., 1988).

1.2.3.3.5 Kernspintomographie

Die Kernspintomographie erreicht noch nicht die gleiche Detailauflösung wie die Computertomographie. Die Kernspintomographie ist hilfreich zur Beurteilung der zentraleren Gefäßareale, des Mediastinums und vor allem der rechtsventrikulären Funktion. Sie übertrifft die Echokardiographie in der quantitativen Analyse der rechtsventrikulären Funktion und Muskelmasse und gilt diesbezüglich als Goldstandard (Olschewski et al. Leitlinien PHT).

1.2.3.3.6 Pulmonalisangiographie

Die konventionelle Katheter-Angiographie mit direkter seitengegrenzter Kontrastmittel-Bolusinjektion in die Pulmonalarterien stellt den Standard für die Beurteilung der Operabilität der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie dar.

Die Befunde der CTEPH in der angiographischen Darstellung der Lungengefäße unterscheiden sich deutlich von denen einer akuten Lungenembolie. Typische Zeichen der CTEPH in der Angiographie sind unscharf begrenzte Füllungsdefekte, segmentale Verengungen der Arterien mit poststenotischen Dilatationen, spitz zulaufende oder plötzliche Gefäßabbrüche und sogenannte Strickleiterarterien (Auger et al., 1992).

Die Darstellung der Bronchialarterien ist hilfreich, um eine CTEPH von der PAH abzugrenzen, denn bei PAH bleiben die Bronchialgefäße klein, während sie bei der CTEPH massiv dilatiert sein können.

Mit der Pulmonalisangiographie können auch die Orte der Gefäßobstruktionen genau lokalisiert werden, was letztlich über die Operabilität entscheidet. Zu weit distal gelegene Obstruktionen sind meistens einer pulmonalen Thrombendarteriektomie (PTE) unzugänglich.

1.2.3.4 Rechtsherzkatheter

Die RHK ist die Methode der Wahl zur Sicherung der Diagnose der pulmonalen Hypertonie. Sie liegt dann vor, wenn der pulmonal arterielle Mitteldruck (PAPm) in Ruhe größer 25 mmHg bzw. unter Belastung größer 30 mmHg ist (Galie et al., 2004). Zusätzlich lassen sich mittels RHK der systolische bzw. diastolische pulmonal arterielle Druck (PAPsys bzw. PAPdia), der mittlere pulmonalkapilläre Druck (PCWP), das Herzzeitvolumen (HZV) sowie der mittlere rechtastrale Druck (RAPm) messen. Aus PAPm, PCWP und HZV kann schließlich der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) errechnet werden.

Die Rechtsherzkatheterisierung (RHK) ermöglicht es, den Schweregrad der pulmonalen Hypertonie zu quantifizieren, und stellt einen unerlässlichen Bestandteil des diagnostischen Procederes dar.

Über diese rein diagnostischen Gesichtspunkte hinaus konnten Riedel et al. (1982) sowie Lewczuk et al. (2001) zeigen, dass die Höhe des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (PAPm) ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist.

Bei PAH-Patienten konnte in mehreren Untersuchungen gezeigt werden, dass ein erhöhter rechtsatrialer Mitteldruck, als Zeichen der rechtsventrikulären Dekompensation einen Prognoseparameter für das Überleben darstellt (Rich et al., 1984; Glanville et al., 1987; D'Alonzo et al., 1991; Wensel et al., 2002).

Saouti et al. konnte die prognostische Bedeutung von RAPm, PVR und PAPm bei inoperabler CTEPH nachweisen.

1.2.3.5 funktionelle Belastungsverfahren

1.2.3.5.1 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein submaximaler Belastungstest. Er wird häufig zur Evaluation des funktionellen Status von Patienten mit kardialen und/oder pulmonalen Grunderkrankungen eingesetzt. Dieser Test ist sicher, leicht durchführbar, kostengünstig, reproduzierbar, sensitiv in Bezug auf das therapeutische Vorgehen und ist gut geeignet zur Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit (American Thoracic Society, 2002). Die 6-Minuten-Gehstrecke ist ein Prognosefaktor für das Überleben bei Patienten mit PAH bzw. chronischer Herzinsuffizienz (Cahalin et al., 1996; Miyamoto et al., 2000; Haass et al., 2000). 2009 konnte dies auch durch Saouti et al. für CTEPH nachgewiesen werden.

Sie stellt auch den gebräuchlichsten Endpunkt in klinischen Studien zur Abschätzung des Therapieerfolges bei pulmonaler Hypertonie dar (Galie et al., 2004).

1.2.3.5.2 Spiroergometrie

Mit Hilfe der Spiroergometrie lassen sich sowohl allgemeine Zeichen der pulmonalen Hypertonie, als auch spezielle Hinweise auf eine CTEPH, nachweisen. Bei der pulmonalen Hypertonie sind maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max), Sauerstoffpuls und die maximale Leistung deutlich verringert. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich die spiroergometrischen Befunde bei pulmonaler Hypertonie von denen bei chronischer Herzinsuffizienz unterscheiden. Bei pulmonaler Hypertonie fanden sich höhere CO_2 -Atemäquivalente sowie ein erniedrigter O_2 -Puls als bei Herzinsuffizienz (Deboeck et al., 2004). Bei der CTEPH sind ein sehr starker Anstieg der linearen Beziehung von Ventilation zu CO_2 -Abgabe ($\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$) und eine deutliche Differenz zwischen PaCO_2 und dem end-tidalen CO_2 -Druck (PETCO_2) beschrieben worden, wobei der PaCO_2 meist normal oder geringfügig erniedrigt war (Kapitan et al., 1990; Iwase et al., 2001; Nagaya et al., 2002).

1.3 Differentialdiagnose der chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie

Zur Sicherung der Diagnose CTEPH ist wichtig differentialdiagnostisch in Frage kommende Krankheitsbilder durch Anamnese, klinische sowie apparativen Untersuchungen, auszuschließen.

Hier muss in erster Linie an die idiopathische bzw. hereditäre pulmonale Hypertonie (PAH) gedacht werden. Typischerweise tritt die PAH, im Vergleich zur CTEPH, gehäuft bei Frauen auf, in der Medikamentenanamnese findet sich nicht selten die Einnahme von Appetitzüglern. In der Ventilations/Perfusionsszintigraphie der Lunge zeigt sich in der Regel ein unauffälliges Bild bzw. diffuse Inhomogenitäten. Jedoch gibt es distale Formen der CTEPH und Formen der PAH mit zusätzlicher Thrombosierung, was die Differentialdiagnose erschweren kann (Moser et al., 1995).

Weiterhin müssen interstitielle Lungenerkrankungen, Mediastinitis, neoplastische Gefäßwandinfiltrationen, kongenitale Gefäßstenosen, eine Arteritis der Aa. Pulmonales und schließlich auch kardiale Ursachen (z.B. Rechts-Links-Shunts usw.) ausgeschlossen werden.

1.4 Therapie und Prognose der chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie

Unbehandelt hat die CTEPH abhängig vom Ausmaß des PAPm eine schlechte Prognose. Patienten mit einem PAPm von mehr als 30 mmHg und weniger als 50 mmHg hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 30%. Bei einem PAPm größer als 50 mmHg lag das 5-Jahresüberleben nur bei 10% (Riedel et al., 1982).

1.4.1 Die pulmonale Thrombendarteriektomie (PTE)

Als Therapie der Wahl hat sich die pulmonale Thrombendarteriektomie etabliert (Daily et al., 1989; Archibald et al., 1999; D'Armini et al., 2000; Jamieson et al., 2003). Die Operationsindikation ist gegeben, wenn die vaskuläre Obstruktion einer Operation zugänglich, das heißt nicht zu weit distal lokalisiert, und der PVR größer $300 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}^{-1}$. Der Patient sollte keine zu große Komorbidität aufweisen.

Letztlich gibt es aber keine absolute Kontraindikation zur Operation (Moser et al., 1992; Lang et al., 2005; Iversen & Felderhoff, 2005). Wichtig bei der Indikationsstellung ist die sorgfältige Abschätzung von hämodynamischer Beeinträchtigung und angiographisch nachweisbarem Ausmaß der Obstruktion. Nicht jeder technisch operierbare Patient profitiert von dem Eingriff, es muß eine deutliche Senkung des PVR zu erwarten sein.

Der operative Eingriff wird bei Kreislaufstillstand unter Verwendung der Herzlungenmaschine und in Hypothermie durchgeführt. Die Operationsmethode, nach vorheriger medianer Sternotomie, ist eine klassische Thrombendarteriektomie, bei der das thrombotische Material samt neugebildetem Endothel soweit wie möglich entfernt wird (Daily et al, 1989).

Das postoperative Outcome hängt maßgeblich vom Alter, von den präoperativen hämodynamischen Verhältnissen, von der Lokalisation der Thromben und von der Komorbidität des Patienten ab.

Die perioperative Mortalität liegt zwischen 4 und 25% und ist abhängig von der Erfahrung des behandelnden Zentrums (Klepetko et al., 1995; Darteville et al., 1998; Jamieson & Nomura, 2000, Condliffe et al. 2008). Die Mehrheit der operierten Patienten profitiert von der Operation. Postoperativ kommt es zu einem anhaltendem Absinken des PVR und der pulmonal arteriellen Drücke, sowie langfristig zu einer Zunahme des HZV und der Leistungsfähigkeit der Patienten (Moser et al., 1992, Iwase et al., 2001). Iwase et al. untersuchten auch die Kurzzeit- bzw. Langzeitauswirkungen der PTE auf Leistungsfähigkeit und Atemeffizienz: So kam es in der frühen Phase nach der Operation zu einem Absinken des VE/VCO₂-slope, die sich im weiteren Verlauf nicht mehr änderte, wohingegen die VO₂max postoperativ anhaltend anstieg (2001).

In etwa 10% der Fälle verbessern sich die hämodynamischen Parameter trotz durchgeführter PTE nicht (Lang et al., 2003). Zu dieser Gruppe zählen zum einen Fälle bei denen ein größerer Teil der Thromben zu weit distal gelegen und damit chirurgisch nicht zugänglich sind, zum anderen Fälle bei denen durch die pulmonale Hypertonie irreversible sekundäre Gefäßveränderungen stattgefunden haben.

1.4.2 Medikamentöse Behandlungsstrategien

Während man bis vor kurzem davon ausging, dass eine medikamentöse Therapie bei CTEPH aufgrund der mechanischen Obstruktion der Lungenstrombahn nicht medikamentös behandelt werden kann, gibt es zunehmende Evidenz, dass eine medikamentöse Therapie bei peripherer CTEPH wirksam ist. Wachsende Einsichten in die Pathophysiologie der CTEPH zeigen mehr und mehr Gemeinsamkeiten mit der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). Es werden daher die zur Behandlung der PAH eingesetzten Medikamente untersucht. Es gibt zunehmende Evidenz, dass eine medikamentöse Therapie bei peripherer CTEPH genauso wirksam wie bei pulmonal arterieller Hypertonie sein kann. Therapieziel ist neben der Behebung der Vasokonstriktion ein Entgegenwirken der Vasoproliferation. Es besteht die Möglichkeit, das Gerinnungssystem zu beeinflussen. Weiter kann in den Arachidonsäurestoffwechsel der Endothelzelle eingegriffen werden oder ein Prostanoid zugeführt werden, um eine cAMP-vermittelte Vasodilatation zu erreichen. Zufuhr von Substrat für die NO-Synthase (z.B. Arginin) oder die Gabe von NO kann eine cGMP-vermittelte Vasodilatation bewirken. Durch Phosphodiesteraseinhibitoren, z.B. Sildenafil lässt sich die Wirkung von cGMP verstärken. Auf der anderen Seite besteht die Möglichkeit, durch Gabe von selektiven oder unselektiven Rezeptorantagonisten in den Endothelinstoffwechsel einzugreifen. Zur Therapie der PAH sind in Deutschland mittlerweile inhalatives Iloprost, Bosentan, Sitaxentan, Ambrisentan und Sildenafil zugelassen, dagegen ist bisher kein Medikament zur Therapie der CTEPH zugelassen. Zur medikamentösen Behandlung der CTEPH kommen mehrere therapeutische Optionen zur Verfügung, die präoperativ, postoperativ bei Nicht-Ansprechen auf die Operation oder bei Inoperabilität dauerhaft angewandt werden könnten. Diese nichtoperativen Maßnahmen stellen jedoch keine kurativen Behandlungsansätze dar. Zur medikamentösen Therapie der CTEPH gibt es bisher fast noch keine kontrollierten Studien, aber es wurden eine Reihe von kleineren Untersuchungen mit vielversprechenden Ergebnissen zur medikamentösen Therapie mit allen drei Substanzgruppen publiziert (Bresser. et al., 2006). Eine Substanzklasse, die zum Einsatz kommt sind Endothelinrezeptorantagonisten z.B. Bosentan, die die Endothelin vermittelte Vasokonstriktion hemmen. Unter Bosentan kam es zu einer hämodynamischen und funktionellen Besserung bei CTEPH (Bondermann et al., 2005; Hoeper et al., 2005). Eine multizentrische, randomisierte Studie zur Therapie bei inoperabler CTEPH mit einer 4-monatigen Therapie mit

Bosentan versus Placebo (BENEFIT-Studie) zeigte eine Besserung der hämodynamischen Parameter unter Bosentan (Jais et al., 2008).

Zu diesen spezifischeren Therapien zählt auch Sildenafil aus der Gruppe der Phosphodiesteraseinhibitoren, die die cGMP vermittelte Vasodilatation verlängert. Bei PAH konnte hier in Monotherapie und in Kombinationstherapie gute Ergebnisse erzielt werden (Wilkens et al., 2001, Galie et al., 2005) und ist zu deren Behandlung zugelassen. Bei CTEPH konnten ebenfalls in Studien günstige Effekte auf die Hämodynamik nachgewiesen werden (Ghofrani et al., 2003; Hoeper et al., 2005).

Prostanoide sind die dritte eingesetzte Medikamentengruppe. Mit dem Prostazyklinanalogon Beraprost konnte eine Verbesserung der Hämodynamik sowie eine Überlebenszeitverlängerung erzielt werden (Ono et al., 2003). Beraprost wirkt über eine cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) vermittelte Vasodilatation. Als inhalatives Prostazyklinanalogon steht Iloprost zur Verfügung, welches in Studien die Hämodynamik günstig beeinflussen konnte (Olschewski et al, 2002; Kramm et al, 2005).

Eine lebenslange Antikoagulation mit Coumarinderivaten ist bei allen Formen der pulmonalen Hypertonie, insbesondere der CTEPH, bei fehlenden Kontraindikationen, indiziert (British cardiac guidelines and medical practise committee, 2001).

Bei Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz ist eine schonende diuretische Behandlung indiziert, weiter sollten Patienten mit Hypoxämie in Ruhe oder unter Belastung eine Sauerstofflangzeittherapie erhalten. Die kontinuierliche Langzeit O₂-Applikation gehört bei PaO₂-Werten unter 60 mmHg in Ruhe und insbesondere bei nächtlichen Hypoxämien zu den etablierten Therapieverfahren (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, 1993).

1.4.3 pulmonale Ballonangioplastie und Lungentransplantation

In einigen spezialisierten Zentren wurde bei Patienten, bei denen keine PTE möglich war, über eine Besserung der Symptomatik und der Hämodynamik durch eine pulmonalen Ballonangioplastie berichtet (Feinstein et al, 2001; Pitton et al., 2003), dieses Verfahren ist allerdings sehr umstritten.

Bei Versagen aller therapeutischen Optionen und Progredienz der Erkrankung besteht letztlich noch die Möglichkeit einer Herz-Lungen-Transplantation.

Allerdings liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach der Lungentransplantation nur bei 50-70%. Eine Lungentransplantation ist daher nur dann sinnvoll, wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 141 Patienten mit CTEPH retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden im Zeitraum von 1997 bis 2004 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik V (Pneumologie) der Universitätsklinik Homburg / Saar ambulant bzw. stationär zur Evaluation der Möglichkeit einer PTE untersucht.

Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe umfasst die Patienten mit OP-Indikation, bei Patienten der zweiten Gruppe wurde die Indikation zur PTE nicht gestellt. Die Indikation wurde in den interdisziplinären pneumologisch-thoraxchirurgischen Fallkonferenzen unter Berücksichtigung des pulmonalvaskulären Widerstands, der Zugänglichkeit des thrombotischen Materials und des klinischen Gesamtbildes der Patienten gestellt.

2.2 Messmethoden und Messgrößen

2.2.1 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie dient vor allem der Erfassung der funktionellen Einschränkung der Patienten. Mit der Spiroergometrie lassen sich jedoch auch zusätzliche Aspekte zur Ätiologie der pulmonalen Hypertonie erfassen.

Die Patienten wurden einem individuell angepassten, symptomlimitierten Stufenprotokoll auf dem Fahrradergometer unterzogen. In Stufen von 5 Watt erfolgte eine stetige Belastungssteigerung bis zum Abbruch der Untersuchung durch den Patienten bei körperlicher Erschöpfung. Ziel war eine Belastungsdauer von mindestens 8-10 Minuten (Wassermann et al., 1994). Mit Beginn der Untersuchung wurden durchgehend spiroergometrische Daten Atemzug für Atemzug aufgezeichnet bzw. errechnet. Eine kapilläre Blutgasanalyse wurde zu Beginn der Untersuchung unter Ruhebedingungen sowie bei maximaler Belastung durchgeführt.

Die in dieser Untersuchung aufgezeichneten bzw. errechneten Parameter werden untenstehend aufgelistet:

- Belastungszeit [s]

- Leistung W [Watt]
- Herzfrequenz HF [1/min]
- Atemfrequenz AF [1/min]
- Atemzugvolumen V_T [l]
- Atemminutenvolumen VE [l/min]
- Sauerstoffaufnahme VO_2 [ml/min]
- Sauerstoffpuls O_2 -Puls = VO_2/HF_{max} [ml]
- Sauerstoffaufnahme pro kg KG $VO_2/kg\ KG$ [ml/min×kg]
- dVO_2/dW [ml/min/Watt]
- Kohlendioxidabgabe VCO_2 [ml/min]
- Respiratorischer Quotient $RQ = VCO_2/VO_2$
- Sauerstoffäquivalent $EqO_2 = VE/VO_2$
- Kohlendioxidäquivalent $EqCO_2 = VE/VCO_2$
- Steigung der graphischen Darstellung von $EqCO_2 = VE/VCO_2$ -slope
- End-Tidal-Sauerstoffdruck $P_{ET}O_2$ [kPa]
- End-Tidal-Kohlendioxiddruck $P_{ET}CO_2$ [kPa]
- Sauerstoffpartialdruck PO_2 [kPa]
- Kohlendioxidpartialdruck PCO_2 [kPa]

2.2.1.1: Erläuterung der spiroergometrisch ermittelten Parameter

1. Leistung [Watt]

Leistung [Watt] = Arbeit/Zeit [J/s]. Mit Hilfe der während der Spiroergometrie erbrachten maximalen Leistung kann die körperliche Belastbarkeit dargestellt werden. In dieser Arbeit wird die maximale Leistung als Absolutwert und zusätzlich in Prozent des Referenzwertes registriert, da die absolute Leistung eine sehr variable individuelle Größe ist, welche stark durch Komorbiditäten bzw. körperliches Training beeinflussbar ist. Die Referenzwerte wurden computergesteuert vor Beginn jeder Untersuchung aus anthropometrischen Daten generiert.

2. Herzfrequenz HF [1/min]

Der Ruhewert beträgt beim Gesunden 60-90/min. Unter zunehmender Belastung steigt die Herzfrequenz normalerweise bis auf individuelle Maximalwerte zwischen 180-200/min an. Die maximale Herzfrequenz ist eine individuelle und

altersabhängige Kenngröße. Sie nimmt mit zunehmendem Alter aber auch krankheitsbedingt oder medikamentös bedingt ab. Die maximale Herzfrequenz kann mit der Formel $HF_{max} = 220 - \text{Alter (Jahren)}$ abgeschätzt werden.

3. Sauerstoffaufnahme VO_2 [ml/min]

Die Sauerstoffaufnahme ist die Menge an Sauerstoff in ml, die pro Minute aus der eingeatmeten Luft durch die Lungen aufgenommen wird und somit von den Zellen des Organismus verbraucht wird. Sie ist eng mit der tatsächlich erbrachten Leistung korreliert und reflektiert das Zusammenspiel zwischen Atmung, Kreislauf und Muskelstoffwechsel. Die Sauerstoffaufnahme steigt mit zunehmender Leistung proportional an bis zu einem Maximalwert VO_{2max} an. Über diesen Wert geht die Sauerstoffaufnahme auch bei höherer Leistung nicht hinaus, was auch als levelling-off-Phänomen bezeichnet wird (Taylor et al., 1955). Wird kein levelling-off erreicht, so wird die maximale Sauerstoffaufnahme in der physiologisch orientierten Literatur als VO_{2peak} bezeichnet. Im klinischen Alltag wird selten wirklich ein levelling-off erreicht, so dass in dieser Arbeit nicht zwischen VO_{2peak} und VO_{2max} unterschieden wird und immer von VO_{2max} die Rede ist. VO_{2max} wird ebenso von anthropometrischen Variablen beeinflusst. Um diesen Einfluss zu reduzieren, wird häufig VO_{2max} auf das Körpergewicht bezogen und als VO_{2max}/kg KG bezeichnet. Besser noch ist die Angabe in Prozent des Referenzwertes $VO_{2max}\%Ref$.

3. Sauerstoffpuls VO_2/HF_{max} [ml]

Da die maximale Herzfrequenz eine konstante individuelle Größe ist, ist der maximale Sauerstoffpuls ausschließlich von VO_{2max} abhängig. VO_2 und das Herzzeitvolumen HZV sind zwei fest miteinander verbundene Kenngrößen die sich immer gleichsinnig und um den gleichen Prozentsatz verändern. Daher korreliert der maximale Sauerstoffpuls mit dem Schlagvolumen des Herzens.

4. Kohlendioxidabgabe VCO_2 [ml/min]

Analog der VO_2 ist die VCO_2 proportional der erbrachten Leistung, nur erfolgt der Anstieg von VCO_2 unter Belastung stärker als der des VO_2 . Der Quotient aus VCO_2 und VO_2 wird als respiratorischer Quotient RQ bezeichnet. In Ruhebedingungen liegt der RQ bei etwa 0,84. Mit zunehmender Leistung und dem damit verbundenen Laktatanstieg sowie der vermehrten Glucoseoxidation steigt VCO_2 stärker als VO_2

an. Ab einer gewissen Leistung nimmt die VCO_2 im Verhältnis überproportional zur VO_2 zu – dieser Punkt wird als anaerobe Schwelle bezeichnet. Diese anaerobe Schwelle ist sowohl von anthropometrischen Variablen als auch vom Trainingszustand der Testperson abhängig.

5. Atemminutenvolumen VE [l/min]

Das Atemminutenvolumen ist das Luftvolumen, das in einer Minute ausgeatmet wird. VE ist das Produkt aus Atemzugvolumen V_T und der Atemfrequenz AF . Mit zunehmender Belastung steigt VE an. Das Atemminutenvolumen wird über den Kohlendioxidpartialdruck geregelt. Der Organismus versucht diesen konstant zu halten: Steigt die CO_2 -Produktion im Rahmen der Belastung an, muss das VCO_2 erhöht werden, was über eine Erhöhung des Atemminutenvolumens bewerkstelligt wird.

6. Sauerstoffäquivalent EqO_2 bzw. Kohlendioxidäquivalent EqCO_2

Die Atemäquivalente geben an, welches Atemminutenvolumen VE benötigt wird, um einen Liter Sauerstoff aufzunehmen bzw. ein Liter Kohlendioxid abzuatmen. Es sind somit Maße der Atemeffizienz bzw. -ökonomie. Bei zunehmender Belastung kommt es zu einer Abnahme der Atemäquivalente, also einer effizienteren Atmung, bis eine Netto-Laktatproduktion vorliegt. Dieser Wendepunkt entspricht ebenfalls der anaeroben Schwelle. Danach kommt es zu einem Anstieg des EqO_2 als Zeichen einer ineffizienteren Atmung bezüglich der Sauerstoffaufnahme.

2.2.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde bei allen Patienten im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III (Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin) der Universität des Saarlandes durchgeführt. Dabei wird mittels Seldinger-Technik wird ein Ballon-Einschwemmkatheter über die V. femoralis, die rechten Herzhöhlen, bis in die distalen Abschnitte der A. pulmonalis vorgeschoben. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden folgende Parameter registriert:

- mittlerer rechtsatrialer Druck RAPm [mmHg]
- systolischer pulmonalerarterieller Druck PAPsys [mmHg]
- diastolischer pulmonalerarterieller Druck PAPdia [mmHg]
- mittlerer pulmonalerarterieller Druck PAPm [mmHg]
- mittlerer pulmonalkapillärer Druck PCm [mmHg]
- Herzzeitvolumen HZV [l/min] – bestimmt mittels der Thermodilutionsmethode
- pulmonalvaskulärer Widerstand PVR [$\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$] – errechnet aus PAPm, PCm und HZV mittels der Formel : $(\text{PAPm}-\text{PCm})\times 80/\text{HZV}$

2.2.3 Echokardiographie

Bei dem Großteil der Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie in der Medizinischen Klinik und Poliklinik V (Pneumologie) durchgeführt. Die transösophageale Echokardiographie wurde bei Patienten durchgeführt, bei denen der Verdacht auf höhergradige kardiale Vitien (ASD, VSD etc.) bestand. Diese Untersuchung fand in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III (Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin) statt.

Bestimmt wurde hier der rechtsventrikuläre systolische Druck RVSP [mmHg] mittels dopplersonographischer Messung des Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und Vorhof und Addition des geschätzten rechtsatrialen Drucks. Der RVSP entspricht annähernd PAPsys (Currie et al., 1985; Yock et al., 1984; Chan et al., 1987). In dieser Arbeit wurde sich aufgrund der im Untersuchungszeitraum vorliegenden Dokumentation auf den RVSP beschränkt, wenngleich weitere Parameter der rechtsventrikulären Funktion erhebbare sind.

2.2.4 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein submaximaler Belastungstest, bei dem die maximale Gehstrecke in Metern [m] nach sechsminütigem Gehen auf ebener Strecke gemessen wird. Er wurde auf einer dreißig Meter langen Teststrecke, den aktuellen Richtlinien entsprechend durchgeführt (American Thorax Society, 2002).

2.2.5 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse (BGA) erfolgte aus Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen. Bestimmt wurden der Sauerstoffpartialdruck PO_2 [kPa] und der (Kohlendioxidpartialdruck) PCO_2 [kPa] in Ruhe sowie bei maximaler Belastung am Ende der Spiroergometrie.

2.2.6 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung RR [mmHg] erfolgte nicht invasiv und indirekt nach der Methode von Riva-Rocci und Korotkoff unter Ruhebedingungen sowie unter maximaler Belastung während der Spiroergometrie.

2.2.7 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik wurde mittels Bodyplethysmographie im Lungenfunktionslabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik V (Pneumologie) der Universitätskliniken des Saarlandes durchgeführt. Neben bodyplethysmographischen und spirometrischen Messungen wurde auch die Diffusionskapazität der Lungen für Kohlenmonoxid (DLCO) bestimmt.

Erhoben wurden folgende Parameter (als Absolutwert und als Absolutwert in % des Referenzwertes):

- Einsekundenkapazität FEV_1 [l] – maximales Luftvolumen, das nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde ausgeatmet werden kann.

- Vitalkapazität VC [l] – maximales Volumen, das nach maximaler Inspiration ausgeatmet werden kann.
- Die totale Lungenkapazität TLC [l] – intrapulmonales Luftvolumen nach maximaler Inspiration.
- Das Residualvolumen RV [l] – intrapulmonales Luftvolumen nach maximaler Expiration.
- Der maximal expiratorische Fluss 25 MEF₂₅ – max. Luftfluss bei 25% der VC.
- Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid DLCO – Gasmenge CO, die pro Zeiteinheit und alveolokapillärer Druckdifferenz ins Kapillarblut diffundiert.
- RV/TLC

2.3 sonstige patientenbezogene Daten

- **Gerinnungsanalyse:** Das Blut der Patienten wurde auf eventuelle hereditäre bzw. erworbene Ursachen einer Thrombophilie untersucht. Abgeklärt wurden APC(aktiviertes Protein C)-Resistenz, Prothrombinmutation auf Chromosom 11, Hyperhomocysteinämie, Mangel an ATIII(Antithrombin III), Protein C und Protein S, sowie Antiphospholipid-Syndrom.
- **Blutgruppenbestimmung:** Bestimmt wurde die Blutgruppenzugehörigkeit der Patienten zum AB0- bzw. CDE-System.
- **Anthropometrische Daten:** Gemessen wurden Größe und Gewicht der Patienten. Aus diesen Parametern wurden Körperoberfläche und der Body-Mass-Index (BMI) errechnet.

- **funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie:** Die Einteilung der Patienten in funktionelle Schweregradklassen erfolgte in der, auf den WHO-Konferenzen von Evian (1998) bzw. Venedig (2003) modifizierten Form der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation.

Klasse 1: Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität: Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 2: Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität: Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 3: Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität: Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichte körperliche Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 4: Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unfähigkeit, leichte körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen: Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz und Ruhedyspnoe.

2.4 Statistische Methoden

Die erhobenen patientenbezogenen Daten und Messergebnisse wurden mit Hilfe von SPSS für Windows Version 11.0.0(Englisch) retrospektiv erfasst, tabellarisch aufgelistet und statistisch ausgewertet. Für alle untersuchten Parameter lag eine Normalverteilung vor.

In der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten, gültige und kumulierte Prozente der nicht-metrischen Parameter ermittelt. Für ordinalskalierte und metrische Parameter wurden Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung bestimmt.

Die Daten der Messergebnisse wurden den für die Fragestellung entsprechenden statistischen Tests unterzogen.

Zum Vergleich der Mittelwerte aus Lungenfunktion, Rechtsherzkatheter, Spiroergometrie und Gehstrecke zwischen den Patientengruppen mit und ohne Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Zuvor wurde die Varianzgleichheit mittels des Levene-Tests geprüft.

Die Korrelationsanalysen wurden mit Hilfe der Errechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson für normalverteilte und intervallskalierte Variablen bzw. durch Errechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für ordinalskalierte Variablen durchgeführt. Die Korrelationsanalysen wurden graphisch mittels der linearen Regressionsgeraden dargestellt.

Mittelwertvergleiche der Variablen aus 6-Minuten-Gehstrecke, Spiroergometrie und Rechtsherzkatheter zwischen den NYHA-Gruppen wurden mittels univariater Varianzanalyse, gefolgt vom Scheffé-Test, durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv deskriptiv

3.1.1 Anthropometrische Daten und Medikation

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 79 Frauen und 62 Männer. Das Durchschnittsalter betrug 56 ± 12 Jahre (21-79 Jahre).

Die häusliche Medikation der Patienten vor Aufnahme umfasste in allen Fällen die O₂-Langzeittherapie und die Antikoagulation. Des Weiteren waren 29% (n=40) der Patienten ein Inhibitor des Angiotensinsystems (ACE-Hemmer bzw. AT₁-Antagonist), 13% (n=18) ein Beta-Blocker, 23,3% (n=32) ein Calcium-Antagonist, 56,6% (n=78) eine diuretische Therapie, 26,5% (n=36) Nitrate und 22,5% (31) der Patienten Digitalisglykoside verordnet worden. Eine orale Antikoagulation bestand in 94,2% (n=130).

Die Gruppe mit OP-Indikation umfasste 105 Patienten (49 männlich, 56 weiblich), die im Mittel 57 ± 13 Jahre alt waren. Die zweite Gruppe ohne OP-Indikation schloss 36 Patienten (13 männlich, 23 weiblich), die im Mittel 54 ± 11 Jahre alt waren, ein.

In Tabelle 2 sind das Alter und der Body-mass-Index des Kollektivs aufgelistet.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter(Jahre)	141	21	79	57	12,5
Body-mass-Index (kg/m ²)	141	14,9	37,0	25,4	3,7
Gültige Werte (Listenweise)	141				

Tab. 2 Alter und Body-mass-Index

3.1.2 NYHA-Klassifikation

Bei der Einteilung der Patienten nach subjektiven Beschwerden mittels der NYHA-Klassifikation wurden alle Patienten den funktionellen NYHA-Klasse II oder höher zugeordnet. Im Mittel fand sich eine NYHA-Klasse von $3,1 \pm 0,6$.

21 Patienten (14,9%) wurden in NYHA II, 81 (57,4%) in NYHA-Klasse III und 39 Patienten (27,7%) in NYHA-Klasse IV eingeteilt (siehe Abbildung 1).

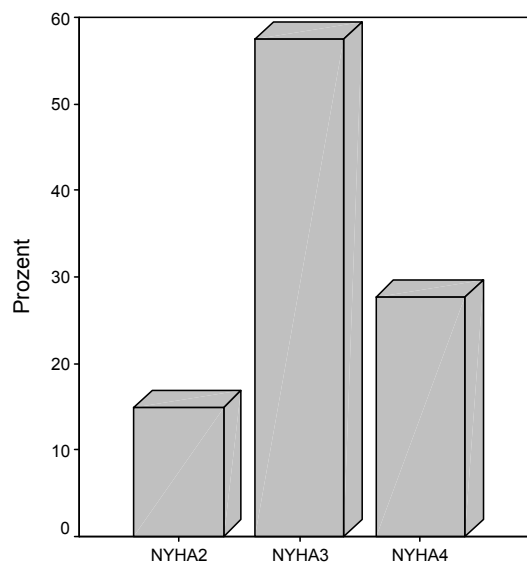


Abb. 1 Verteilung der funktionellen NYHA-Klassen bei CTEPH

3.1.3 Splenektomie, Anlage eines atrio- bzw. peritoneoventrikulären Shunt und Gerinnungsstörungen

Insgesamt waren 7 der 141 Patienten (5%) im Laufe ihres Lebens splenektomiert worden, 3 Patienten (2,1%) hatten einen atrio- bzw. peritoneoventrikulären Shunt implantiert und 2 Patientinnen, Mutter und Tochter, litten an einer familiären Hämoglobinopathie vom Typ Köln.

Die Analyse der plasmatischen Gerinnung ergab, dass 7 Patienten (5%) an einer APC-Resistenz, 5 Patienten (3,6%) an einem Protein-C-Mangel, 4 Patienten (2,9%) an einer Hyperhomocysteinämie, 3 (2,1%) an einem Antiphospholipid-Syndrom, 2 (1,4%) an einem Protein-S-Mangel litten. Jeweils 1 (0,7%) Patient wies eine Prothrombinmutation bzw. einen Mangel an ATIII auf. Kombinationen dieser Koagulopathien wiesen 7 Patienten (5%) des Kollektivs auf.

Insgesamt lag bei 19,3% der Patienten eine Gerinnungsstörung vor.

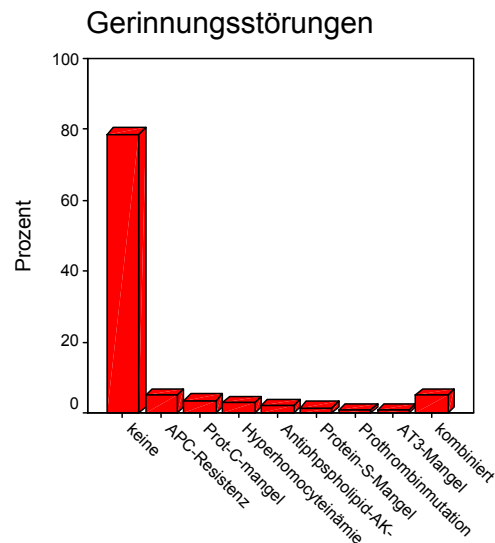


Abb.2 Häufigkeiten (%) von Koagulopathien bei CTEPH

3.1.4 Blutgruppenverteilung

Die Blutgruppenmerkmale im AB0- und CDE-System verteilen sich unter den Patienten folgendermaßen:

76 Patienten (55,5%) waren Träger der Blutgruppe A, 15 (10,9%) Träger von B, 12 (8,8%) von AB, und die Blutgruppe 0 fand sich bei 34 Patienten (24,8%).

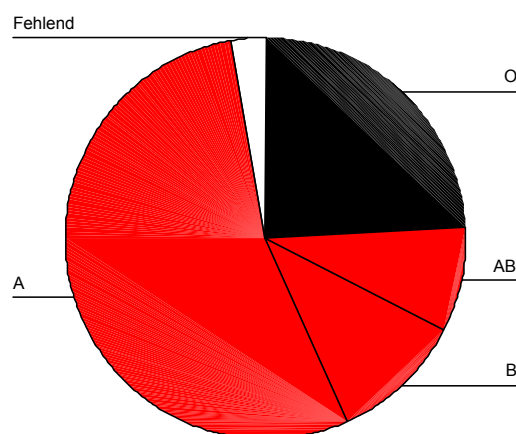


Abb. 3 Häufigkeiten der AB0-Blutgruppenverteilung bei CTEPH

Fasst man die Blutgruppen A, B, AB der CTEPH-Patienten zusammen (Non-O), so

machen diese 75,2% der Stichprobe aus. 24,8% der Patienten sind Träger der Blutgruppeneigenschaft 0.

Blutgruppe D (Rhesus positiv) waren 114 (83,2%) und dd (Rhesus negativ) waren 23 (16,8%) der 141 Patienten.

3.1.5 Rechtsherzkatheteruntersuchung

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung zusammengefasst.

Die systolischen bzw. diastolischen Pulmonalarteriendrucke waren erhöht und lagen im Durchschnitt bei 84 ± 18 mmHg, bzw. 30 ± 9 mmHg, bei einem pulmonalarteriellen Mitteldruck von 49 ± 11 mmHg. Der pulmonalkapilläre Druck war normwertig und lag bei 11 ± 5 mmHg. Zusammenfassend entsprechen diese Befunde einer manifesten präkapillären pulmonalarteriellen Hypertonie.

Der rechtsatriale Mitteldruck war auf 10 ± 5 mmHg erhöht, Bei einem Herzzeitvolumen von $3,7 \pm 1,2$ ml/min betrug der errechnete pulmonalvaskuläre Widerstand 916 ± 461 dyn x s x cm⁻⁵ und war damit deutlich erhöht. In Tabelle 3 sind die Parameter und ihre Ausprägung dargestellt.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
PAP systolisch (mmHg)	141	31	137	83,7	18,4
PAP diastolisch (mmHg)	141	12	63	29,7	9,4
PAP mittel (mmHg)	141	19	80	48,7	11,2
PC mittel (mmHg)	140	4	26	11,4	5,3
RAP mittel (mmHg)	126	3	30	10,3	5,2
Herzzeitvolumen (ml/min)	140	1,6	8,5	3,7	1,2
PVR (dyn x s x cm)	139	169	3233	915,7	461,1
Gültige Werte (Listenweise)	124				

Tab. 3 Ergebnisse Rechtsherzkatheter

3.1.6 Echokardiographie

Die Werte des dopplersonographisch bestimmten RVSP lagen im Mittel bei $79 \pm 21 \text{ mmHg}$ ($28\text{-}124 \text{ mmHg}$).

3.1.7 Blutgasanalyse

In der kapillären Blutgasanalyse (siehe Tabelle 4) zeigte sich in Ruhe vor ergometrischer Belastung das Bild einer respiratorischen Partialinsuffizienz mit Hypocapnie. Unter ergometrischer Belastung verstärkten sich sowohl die Hypoxämie, als auch die Hypocapnie.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard abweichung
PO ₂ i. Ruhe (kPa)	137	5,5	11,7	8,3	1,4
PCO ₂ i. Ruhe (kPa)	137	2,7	5,6	4,1	0,5
PO ₂ u. Belastung (kPa)	105	3,1	11,6	7,6	1,4
PCO ₂ u. Belastung (kPa)	106	2,6	5,6	3,9	0,6
Gültige werte (Listenweise)	103				

Tab. 4 Ergebnisse Blutgasanalyse in Ruhe und unter maximaler Belastung

3.1.8 Lungenfunktionsdiagnostik

Bei der Untersuchung der Lungenfunktion der Patienten fand sich eine leicht eingeschränkte Diffusionskapazität mit $65,7 \pm 16,3\%$ des altersentsprechenden Sollwertes.

Des Weiteren fand sich eine Obstruktion der kleinen Bronchien mit einer MEF₂₅ von $0,66 \pm 0,36 \text{ l}$ ($41,8\% \text{ Ref}$) und ein leichtgradig erhöhter Wert des RV/TLC-Verhältnisses mit $42,8\% \text{ Ref}$

Bei 12 Patienten ($8,5\%$) fand sich eine restriktive Funktionseinschränkung ($\text{TLC} \% \text{ Ref} < 80\%$). 48 von 141 Patienten (34%) wiesen eine Obstruktion mit einer FEV₁/VC von weniger als 70% auf.

Bei den sonst erhobenen Lungenfunktionsparametern fanden sich keine weiteren Einschränkungen.

Alle erhobenen Werte der Spirometrie, Bodyplethysmographie und der Diffusionskapazität sind in Tabelle 5 zusammenfassend dargestellt.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
FEV1 (l)	140	1,1	4,3	2,4	0,7
FEV1%Ref	140	24,8	129,1	82,6	17,5
FEV1/VC (%)	140	37,3	117,0	73,2	10,6
RV (l)	140	1,2	6,1	2,5	0,8
RV%Ref	140	59,7	255,7	120,3	31,0
VC (l)	140	1,1	5,7	3,4	1,0
VC%Ref	140	18,6	128,1	92,1	17,1
TLC (l)	140	3,5	10,2	5,9	1,3
TLC%Ref	140	47,1	147,0	98,6	14,5
MEF25 (l)	139	0,1	1,7	0,7	0,4
MEF25%Ref	139	12,6	107,0	41,8	20,3
DLCO (mmol/min/kPa)	97	1,9	11,1	5,9	1,8
DLCO%Ref	97	18,0	106,2	65,7	16,3
Gültige Werte (Listenweise)	96				

Tab. 5 Lungenfunktionsparameter bei CTEPH

3.1.9 Spiroergometrie

Von den 141 Patienten des untersuchten Kollektivs wurde bei 116 Patienten eine Spiroergometrie durchgeführt.

In den nachstehenden Tabellen 6 und 7 sind die Ergebnisse der spiroergometrischen Untersuchung aufgelistet.

Einige Werte werden untenstehend beschrieben:

Das Patientenkollektiv wurde durchschnittlich 461 Sekunden auf dem Ergometer belastet.

Die maximal erbrachte Leistung während der Untersuchung betrug im Mittel $63,3 \pm 27,5$ W. Die Patienten erbrachten durchschnittlich 49,7% der jeweilig erwarteten Maximalleistung.

Unter den Parametern der Sauerstoffaufnahme betrug die maximale Sauerstoffaufnahme 879 ± 294 ml/min entsprechend 46,8% des Referenzwertes. Auf das Körpergewicht bezogen sind dies $11,6 \pm 3,0$ ml/min/kg.

Der O₂-Puls lag bei 7,26±2,3ml.

Die Atemäquivalente für Kohlendioxid stiegen von 56,2±11,8 in Ruhe auf 65,2±16,7 bei maximaler Belastung.

Der End-Tidal-Druck für Kohlendioxid betrug 2,9±0,5kPa unter Ruhebedingungen.

Unter maximaler Belastung fiel er auf 2,4±0,6kPa.

Der Mittelwert der VE/VCO₂-Steigung lag bei 63,3±16,1.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
maximale Leistung (Watt)	116	15,0	140,0	63,3	27,5
maximale Leistung%Ref	106	14,0	101,0	49,7	20,7
VO ₂ max (ml/min)	112	394,0	1765,0	878,7	293,9
VO ₂ max%Ref	107	21,0	85,0	46,8	13,4
VO ₂ max/kg (ml/min/kg)	114	5,8	20,1	11,6	3,0
VCO ₂ max (ml/min)	112	383,0	1898,0	876,6	335,9
EqCO ₂ in Ruhe	111	32,6	92,5	56,2	11,8
EqCO ₂ max	112	34,7	122,6	65,2	16,7
VE/VCO ₂ -slope	106	29,5	120,0	63,3	16,1
Belastungszeit (s)	112	206,0	872,0	460,9	135,9
Gültige Werte (Listenweise)	99				

Tab. 6 Parameter der Spiroergometrie bei CTEPH

Unter Ruhebedingungen lag die Herzfrequenz 84±15 Schlägen/Minute. Die Herzfrequenz stieg unter Belastung auf 124±23 Schlägen/Minute.

Der systolische Blutdruck stieg von 122±17 mmHg in Ruhe auf 150±31 mmHg unter maximaler Belastung an, der diastolische Blutdruck von 83±11mmHg auf 90±15 mmHg.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
RR systolisch in Ruhe (mmHg)	129	92	190	122	17,4
RR diastolisch in Ruhe (mmHg)	129	60	120	83	10,5
RR systolisch bei max Belastung (mmHg)	110	78	250	149	30,7
RR diastolisch bei max.Belastung (mmHg)	110	55	137	90	14,2
HF in Ruhe (1/min)	113	52	123	84	14,8
HF bei maximaler Belastung (1/min)	113	67	202	124	22,8
Gültige Werte (Listenweise)	104				

Tab 7 Blutdruck und Herzfrequenz während Spiroergometrie

3.1.10 6-Minuten-Gehtest

Die in 6 Minuten erreichte Gehstrecke betrug durchschnittlich 349 ± 123 m (30-570 m). Die mittlere zusätzliche Sauerstoffzufuhr während des Tests lag bei $1,0 \pm 1,7$ l/min.

3.2 Vergleich der Patienten mit Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie versus Patienten ohne OP-Indikation

Insgesamt wurde bei 105 der 141 Patienten (74,5%) die Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie gestellt (Tab 8).

		OP-Indikation	Prozent
Gültige werte	ja	105	74,5
	nein	36	25,5
	Total	141	100,0

Tab 8 Häufigkeit der Indikation zur PTE

3.2.1 Rechtsherzkatheter bei Patienten mit Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie versus Patienten ohne OP-Indikation

Beim Vergleich der Mittelwerte der Drücke des kleinen Kreislaufs zeigte lediglich der diastolische pulmonalarterielle Druck einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit OP-Indikation gegenüber der Gruppe der Patienten, bei der die Indikation zur PTE nicht gestellt wurde. Bei der Gruppe ohne OP-Indikation war der Mittelwert des diastolischen pulmonalarteriellen Drucks signifikant höher (32,5 mmHg vs. 28,7 mmHg; $p = 0,045$; siehe Tab. 9 + 10).

	OP-Indikation	N	Mittelwert	Standardabweichung
PAP systolisch (mmHg)	ja	105	83,5	18,3
	nein	36	84,3	19,1
PAP diastolisch (mmHg)	ja	105	28,7	9,1
	nein	36	32,5	9,7
PAP mittel (mmHg)	ja	105	47,9	11,1
	nein	36	51,1	11,6
PC mittel (mmHg)	ja	105	11,2	5,1
	nein	35	12,1	5,8
RAP mittel (mmHg)	ja	95	10,4	5,4
	nein	31	10,2	4,6
Herzeitvolumen (ml/min)	ja	105	3,7	1,2
	nein	35	3,8	1,2
PVR (dyn x s x cm)	ja	105	912,3	460,2
	nein	34	926,2	470,6

Tab. 9 Mittelwerte Rechtsherzkatheter OP-Indikation vs. Keine OP-Indikation

	T-Test für die Mittelwertgleichheit
	Sig. (2-seitig)
PAP systolisch (mmHg)	0,823
PAP diastolisch (mmHg)	0,045
PAP mittel (mmHg)	0,162
PC mittel (mmHg)	0,410
RAP mittel (mmHg)	0,871
Herzeitvolumen (ml/min)	0,516
PVR (dyn x s x cm)	0,881

Tab. 10 Mittelwertvergleich Rechtsherzkatheter OP-Indikation vs. Keine OP-Indikation

3.2.2 Lungenfunktion bei Patienten mit Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie versus Patienten ohne OP-Indikation

Hinsichtlich der Parameter der Lungenfunktion fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit oder ohne OP-Indikation (siehe Tab. 11 + 12).

	OP-Indikation	N	Mittelwert	Standardabweichung
FEV1 (l)	ja	104	2,4	0,7
	nein	36	2,4	0,9
FEV1%Ref	ja	104	83,4	17,5
	nein	36	80,2	17,5
FEV1/VC (%)	ja	104	72,8	11,2
	nein	36	74,3	8,6
MEF25 (l)	ja	103	0,6	0,4
	nein	36	0,7	0,4
MEF25%Ref	ja	103	40,9	20,5
	nein	36	44,3	19,9
RV (l)	ja	104	2,5	0,8
	nein	36	2,5	0,7
RV%Ref	ja	104	119,3	29,3
	nein	36	123,4	35,9
VC (l)	ja	104	3,4	0,9
	nein	36	3,3	1,1
VC%Ref	ja	104	93,4	16,8
	nein	36	88,4	17,6
TLC (l)	ja	104	5,9	1,3
	nein	36	5,7	1,4
TLC%Ref	ja	104	99,0	14,2
	nein	36	97,4	15,8
DLCO (mmol/min/kPa)	ja	74	5,9	1,7
	nein	23	5,7	2,0
DLCO%Ref	ja	74	67,4	16,0
	nein	23	60,5	16,3

Tab. 11 Mittelwerte Lungenfunktion OP-Indikation vs. keine OP-Indikation

	T-Test der Mittelwertgleichheit
	Sig. (2-seitig)
FEV1 (l)	0,855
FEV1%Ref	0,343
FEV1/VC (%)	0,404
MEF25 (l)	0,203
MEF25%Ref	0,389
RV (l)	0,951
RV%Ref	0,534
VC (l)	0,430
VC%Ref	0,148
TLC (l)	0,530
TLC%Ref	0,607
DLCO (mmol/min/kPa)	0,658
DLCO%Ref	0,085

Tab. 12 Mittelwertvergleich Lungenfunktion OP-Indikation vs. keine OP-Indikation

3.2.3 Spiroergometrie bei Patienten mit Indikation zur pulmonalen Thrombendarterektomie versus Patienten ohne OP-Indikation

Unter den Parametern der Spiroergometrie zeigte sich eine signifikant höhere VE/VCO₂-slope in der Gruppe der Patienten bei denen die Indikation zur PTE gestellt wurde (65,2 vs. 56,9; p=0,026). Zwischen den restlichen Parameter konnte kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte festgestellt werden (siehe Tab. 13 + 14).

Lediglich beim Sauerstoffpuls zeichnete sich ein nicht signifikanter Trend mit höherem Sauerstoffpuls in der Gruppe mit OP-Indikation (7,5 ml vs. 6,6 ml, p=0,094).

	OP-Indikation	N	Mittelwert	Standardabweichung
maximale Leistung (Watt)	ja	90	64,5	26,9
	nein	26	59,0	29,5
maximale Leistung%Ref	ja	83	50,2	20,5
	nein	23	48,0	21,5
VO2max (ml/min)	ja	87	893,1	283,4
	nein	25	828,6	329,1
VO2max%Ref	ja	83	46,7	13,3
	nein	24	47,0	14,0
VO2max/kg (ml/min/kg)	ja	88	11,7	3,1
	nein	26	11,2	2,8
O2-Puls (ml)	ja	86	7,5	2,3
	nein	25	6,6	2,2
VCO2max (ml/min)	ja	87	883,1	325,5
	nein	25	854,0	376,1
VE/VCO2-slope	ja	82	65,2	16,0
	nein	24	56,9	14,7

Tab. 13 Mittelwerte Spiroergometrie OP-Indikation vs. keine OP-Indikation

	T-Test der Mittelwertgleichheit
	Sig. (2-seitig)
maximale Leistung (Watt)	0,371
maximale Leistung%Ref	0,649
VO2max (ml/min)	0,335
VO2max%Ref	0,946
VO2max/kg (ml/min/kg)	0,390
O2-Puls (ml)	0,094
VCO2max (ml/min)	0,705
VE/VCO2-slope	0,026

Tab. 14 Mittelwerte Spiroergometrie OP-Indikation vs. keine OP-Indikation

3.2.4 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie versus Patienten ohne OP-Indikation

Die Mittelwerte der zurückgelegten 6-Minuten-Gehstrecke unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (siehe Tab. 15 + 16).

	OP-Indikation	N	Mittelwert	Standardabweichung
Gehstrecke (m)	ja	79	355,7	129,5
	nein	27	328,8	102,3

Tab. 15 Mittelwerte 6-Minuten-Gehstrecke OP-Indikation vs. keine OP-Indikation

	T-Test der Mittelwertgleichheit
	Sig. (2-seitig)
Gehstrecke (m)	0,276

Tab. 16 Mittelwertvergleich 6-Minuten-Gehstrecke OP-Indikation vs. keine OP-Indikation

3.3 Korrelationen

3.3.1 Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und funktionellen Belastungstests bzw. hämodynamischen Parametern

3.3.1.1 Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und Messgrößen der Rechtsherzkatheteruntersuchung

In der einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse fanden sich hinsichtlich der funktionellen NYHA-Klassen signifikante Unterschiede zu den Parametern des Rechtsherzkatheters: die funktionellen NYHA-Klassen unterschieden sich signifikant hinsichtlich PAPsys ($p=0,027$), PAPdias ($p<0,001$), PAPm ($p=0,019$), HZV ($p<0,001$) und PVR ($p<0,001$).

Im Bezug des RAPm auf die NYHA-Klassen zeigte sich lediglich ein Trend bei einem

nicht signifikanten p-Wert ($p=0,053$).

Zusammenfassend zeigen sich mit steigender NYHA-Funktionsklasse auch ansteigende Drücke in der Lungenstrombahn, ein Anstieg des PVR sowie ein Abfall des HZV.

In den untenstehenden Abbildungen 4 - 19 sind diese Ergebnisse graphisch dargestellt, ergänzt durch die Ergebnisse des Post-hoc-Tests (Scheffé-Test).

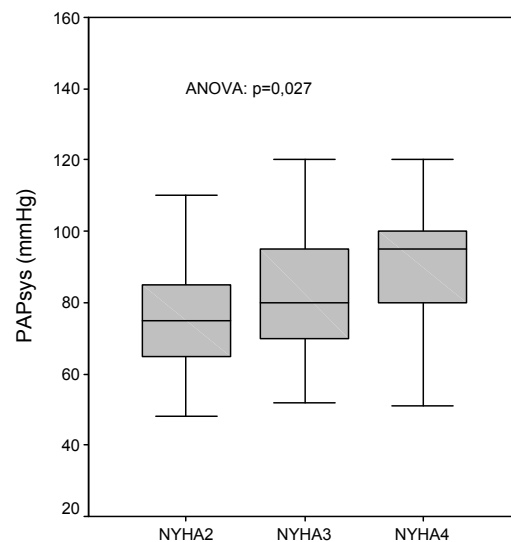


Abb. 4: Zusammenhang zwischen systolischem pulmonalarteriellen Druck und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,413$; NYHA2 vs. NYHA4, $p=0,036$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,155$)

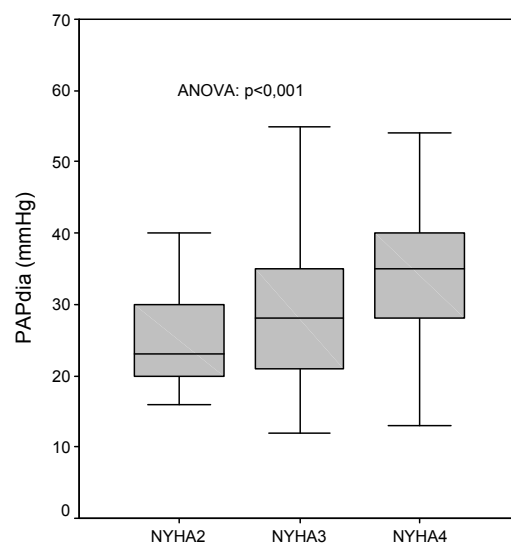


Abb. 5: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellen Druck und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,33$; NYHA2 vs. NYHA4, $p=0,01$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,006$)

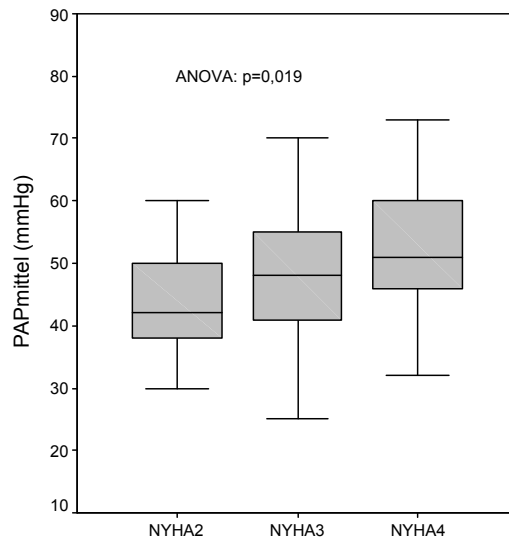


Abb. 6: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellen Mitteldruck und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,2$; NYHA2 vs. NYHA4, $p=0,02$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,254$)

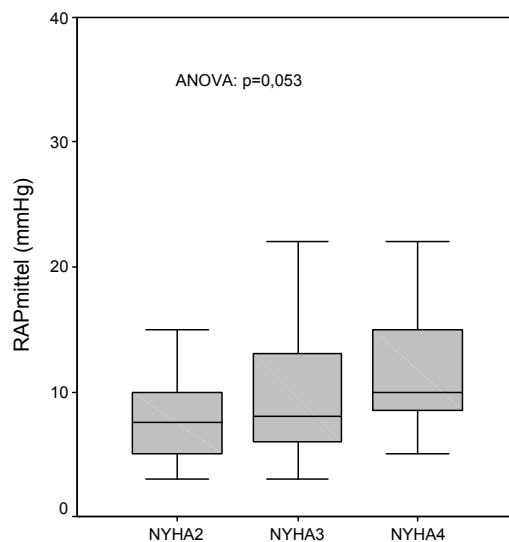


Abb. 7: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und funktioneller NYHA-Klasse

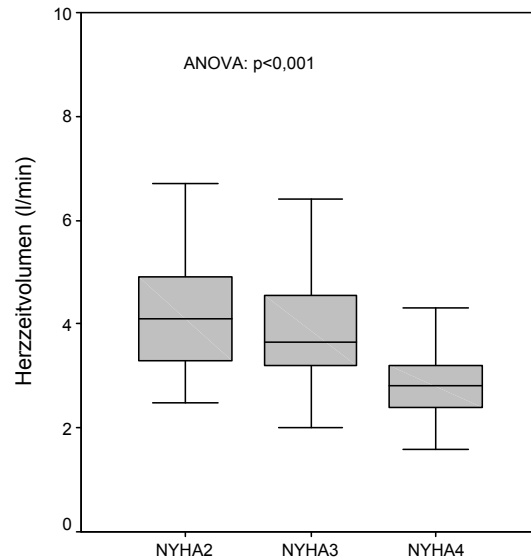


Abb. 8: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,598$; NYHA2 vs. NYHA4, $p<0,001$; NYHA3 vs. NYHA4, $p<0,001$)

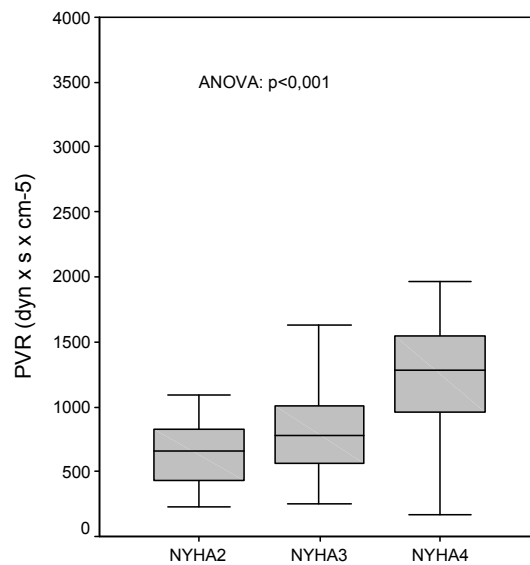


Abb. 9: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,357$; NYHA2 vs. NYHA4, $p<0,001$; NYHA3 vs. NYHA4, $p<0,001$)

3.3.1.2 Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und spiroergometrischen Messgrößen

Ein signifikanter Unterschied zwischen allen NYHA-Klassen fand sich nur für die maximal erbrachte Leistung ($p < 0,001$) bzw. VO_2max ($p < 0,001$), das heißt mit zunehmender Höhe der NYHA-Klasse kam es zu signifikant niedrigerer maximal erbrachter Leistung bzw. VO_2max .

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der einzelnen NYHA-Klassen fanden sich für die maximale $\text{VO}_2/\text{kg KG}$ ($p < 0,001$), den Sauerstoffpuls ($p = 0,035$), das CO_2 -Atemäquivalent EqCO_2max ($p = 0,02$) sowie die $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$ ($p = 0,007$), das heißt mit zunehmender Höhe der NYHA-Klasse kam es zu signifikant niedrigeren Werten der maximaler $\text{VO}_2/\text{kg KG}$ und des Sauerstoffpulses, sowie zu signifikant höheren Werten des CO_2 -Atemäquivalentes EqCO_2max bzw. der $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$.

Das Ruhe- CO_2 -Atemäquivalent EqCO_2 unterschied sich nicht zwischen den NYHA-Klassen ($p = 0,289$).

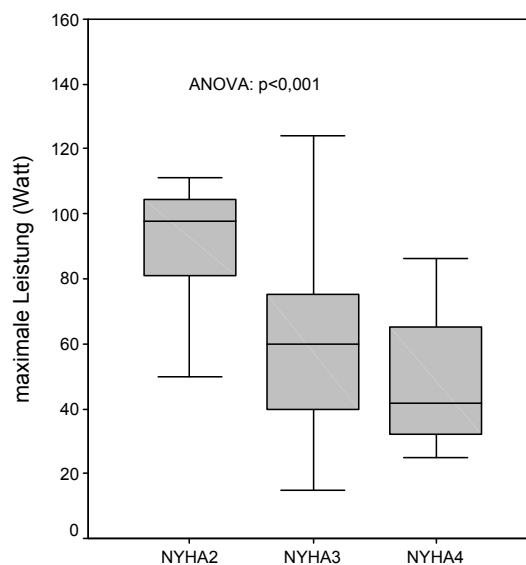


Abb. 10: Zusammenhang zwischen maximaler Leistung und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p < 0,001$; NYHA2 vs. NYHA4, $p < 0,001$; NYHA3 vs. NYHA4, $p = 0,026$)

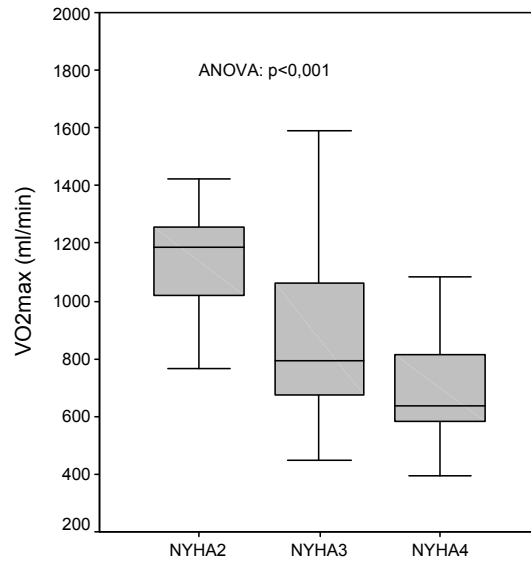


Abb. 11: Zusammenhang zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,004$; NYHA2 vs. NYHA4, $p<0,001$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,012$)

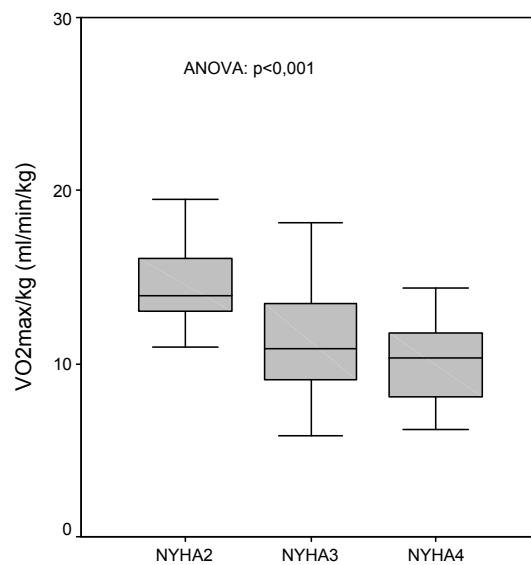


Abb. 12: Zusammenhang zwischen $VO_{2max/kg}$ KG und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,002$; NYHA2 vs. NYHA4, $p<0,001$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,096$)

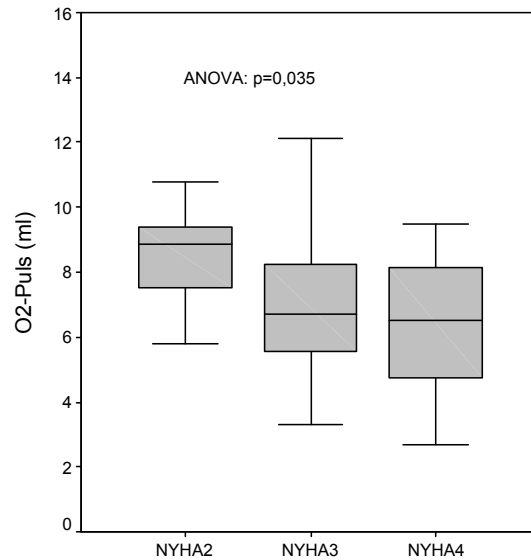


Abb. 13: Zusammenhang zwischen O₂-Puls und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,156$; NYHA2 vs. NYHA4, $p=0,035$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,458$)

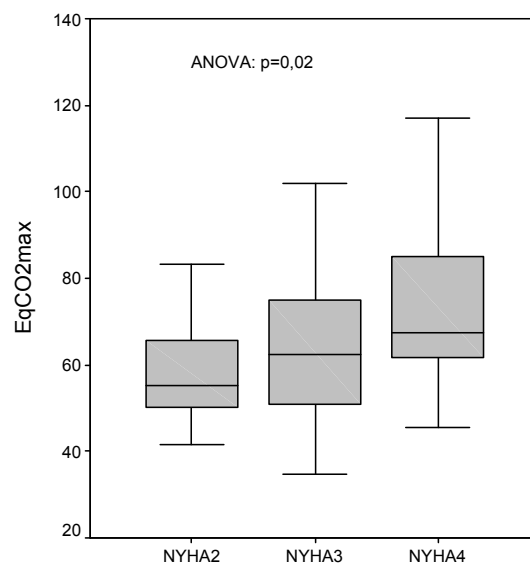


Abb. 14: Zusammenhang zwischen Atemäquivalent für CO₂ und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,657$; NYHA2 vs. NYHA4, $p=0,045$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,062$)

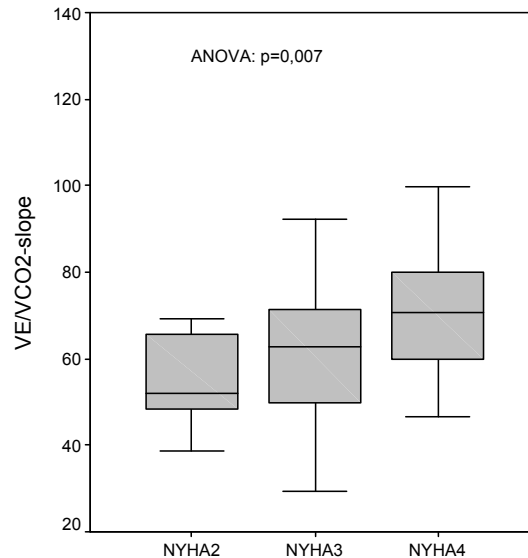


Abb. 15: Zusammenhang zwischen VE/VCO₂-slope und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,250$; NYHA2 vs. NYHA4, $p=0,009$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,081$)

3.3.1.3 Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und Herzfrequenz bzw.

Blutdruck unter maximaler Belastung

Nur im Mittelwertvergleich zwischen den NYHA-Klassen 2 und 4 ließen sich signifikante Unterschiede für den maximalen systolischen Blutdruck ($p=0,025$) bzw. HFmax ($p=0,001$) finden. Zwischen NYHA 2 und 3 ($p=0,297$ bzw. $p=0,059$) sowie NYHA 3 und 4 ($p=0,168$ bzw. $p=0,088$) ließ sich für diese beiden Variablen kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Der maximale diastolische Blutdruck unterschied sich zwischen den NYHA-Klassen nicht signifikant (NYHA 2 und 3, $p=0,428$; NYHA 2 und 4, $p=0,503$; NYHA 3 und 4, $p=1,0$).

Die Tabellen zeigen, dass es mit steigender NYHA-Klasse zu einem zunehmenden Abfall des maximalen systolischen Blutdrucks bzw. der HFmax kommt. Hierbei ist der Unterschied zwischen NYHA 2 und 4 wie oben beschrieben signifikant, zwischen NYHA 2 und 3 bzw. NYHA 3 und 4 ist lediglich ein nicht signifikanter Trend zu verzeichnen.

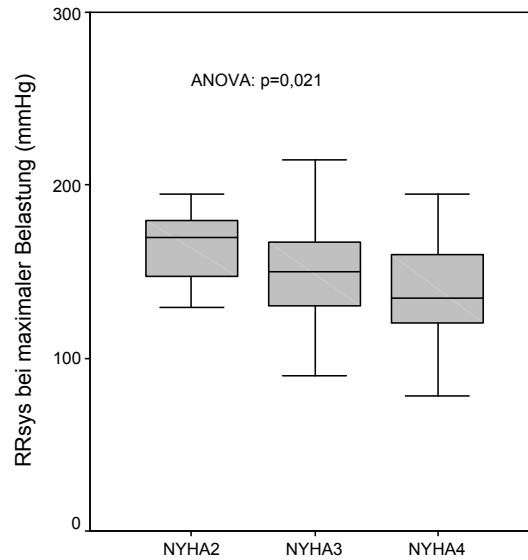


Abb. 16: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,297$; NYHA2 vs. NYHA4, $p=0,025$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,168$)

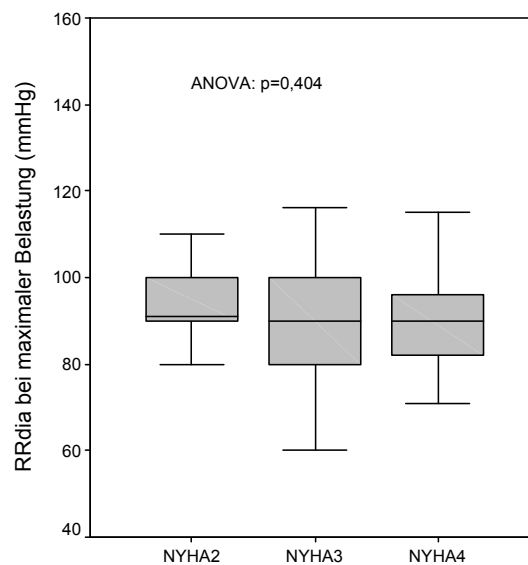


Abb. 17: Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und funktioneller NYHA-Klasse

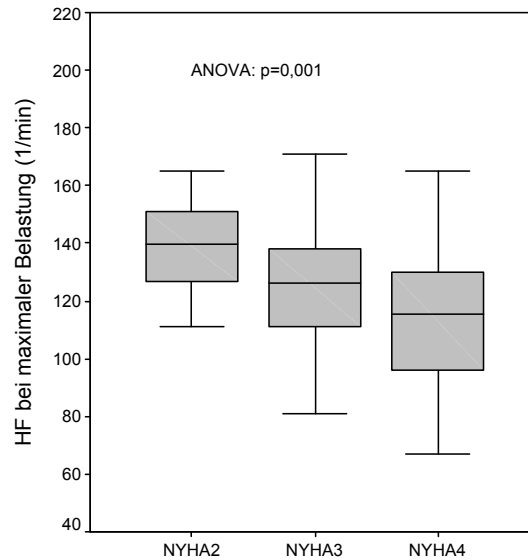


Abb. 18: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,059$; NYHA2 vs. NYHA4, $p=0,001$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,088$)

3.3.1.4 Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und der 6-Minuten-Gehstrecke

Es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gehstreckenmittelwerten in den NYHA-Gruppen ($p=0,003$). Im nachfolgendem Scheffé-Test zeigte sich vor allem ein Unterschied zwischen der NYHA-Gruppe 4 und NYHA-Gruppe 2 ($p=0,006$) bzw. NYHA-Gruppe 3 ($p=0,024$). Ein signifikanter Unterschied zwischen NYHA 2 und NYHA 3 ließ sich nicht nachweisen ($p=0,392$).

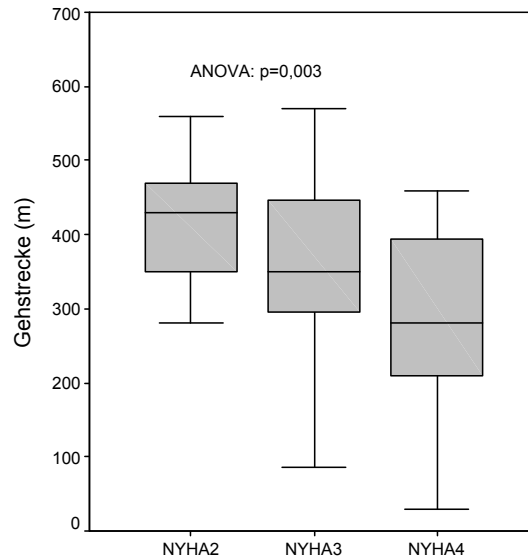


Abb. 19: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und funktioneller NYHA-Klasse (Scheffé-Test: NYHA2 vs. NYHA3, $p=0,392$; NYHA2 vs. NYHA4, $p=0,006$; NYHA3 vs. NYHA4, $p=0,024$)

3.3.2 Zusammenhang zwischen der 6-Minuten-Gehstrecke und Messwerten der Rechtsherzkatheteruntersuchung

Wie aus Tabelle 17 ersichtlich, fanden sich keine Korrelation zwischen der Gehstrecke und den hämodynamischen Parametern der Rechtsherzkatheteruntersuchung (PAPsys, PAPdia, PAPmittel, PVR, RAPmittel). Es zeigte sich lediglich ein Trend zu einer zunehmenden Gestrecke bei höherem HZV.

		Gehstrecke(m)	PAP systolisch(mmHg)	PAP diastolisch(mmHg)	PAP mittel(mmHg)	PC mittel(mmHg)	RAP mittel(mmHg)	Herzeitvolumen(ml/min)	PVR(dyn x s x cm x m ²)	Ejektionsfraktion(%)
Gehstrecke(m)	r	1	-0,028	-0,179	-0,117	-0,152	-0,192	0,194*	-0,160	0,076
	p		0,777	0,066	0,231	0,123	0,066	0,047	0,104	0,443

* Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 17 Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Variablen der Rechtsherzkatheteruntersuchung

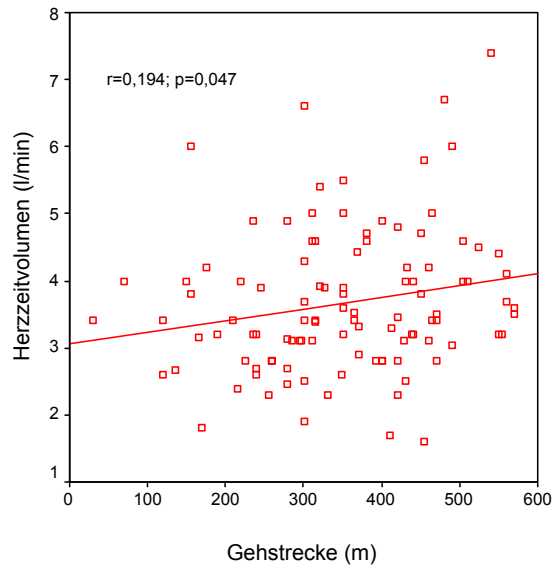


Abb. 20: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und 6-Minuten-Gehstrecke

3.3.3 Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und spiroergometrischen Messgrößen

Hier zeigten sich positive gleichgerichtete Korrelationen zwischen der Gehstrecke und: maximaler Leistung als Absolutwert in Watt ($r=0,636$, $p<0,001$) sowie in Prozent des Referenzwertes ($r=0,344$, $p=0,002$), maximaler Sauerstoffaufnahme sowohl als Absolutwert ($r=0,584$, $p<0,001$) als auch in Prozent des Referenzwertes ($r=0,387$, $p<0,001$), maximaler Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht ($r=0,615$, $p<0,001$), Sauerstoffpuls absolut ($r=0,428$, $p<0,001$) und in Prozent des Referenzwertes ($r=0,258$, $p=0,024$) und der maximalen Kohlendioxidabgabe ($r=0,578$, $p<0,001$).

Zwischen Gehstrecke und VE/VCO_2 -slope fand sich eine negative Korrelation ($r=-0,294$, $p=0,008$).

		maximale Leistung (Watt)	maximale Leistung%Ref	VO ₂ max (ml/min)	VO ₂ max%Ref	VO ₂ max/kg (ml/min/kg)	O ₂ -Puls (ml)	dO ₂ /dW max (ml/min/Watt)	VCO ₂ max (ml/min)	EqCO ₂ max	VE/VCO ₂ -slope	PETCO ₂ max (kPa)
Gehstrecke (m)	r	0,636***	0,344**	0,584***	0,387***	0,615***	0,428***	0,015	0,578***	-0,173	-0,294**	0,125
	p	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,898	<0,001	0,113	0,008	0,257

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

*** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant.

Tab. 18 Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Variablen der Spiroergometrie

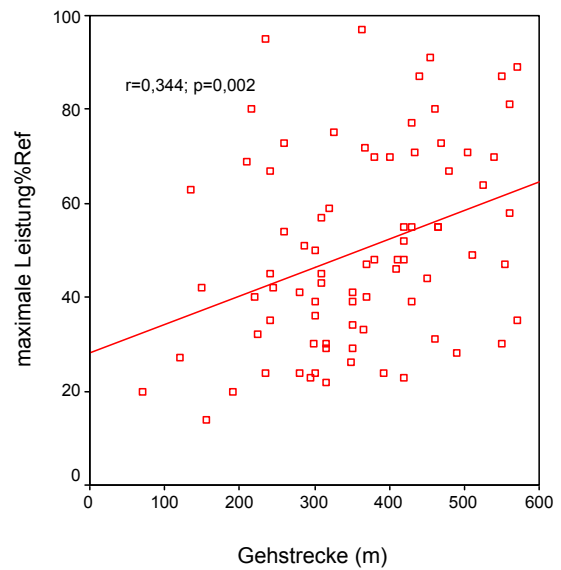
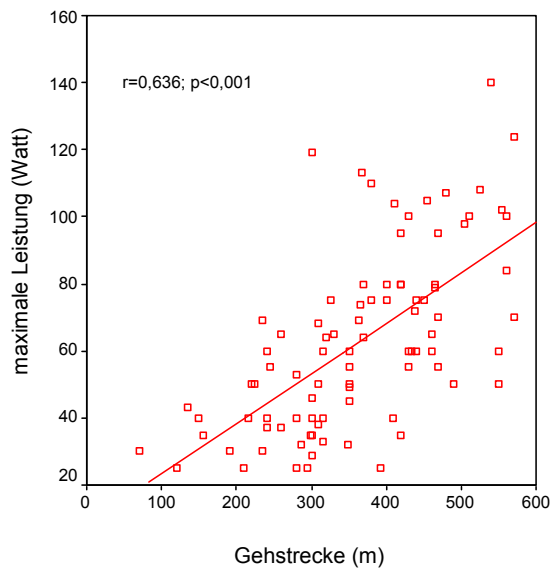


Abb. 21 und 22: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und maximaler Leistung

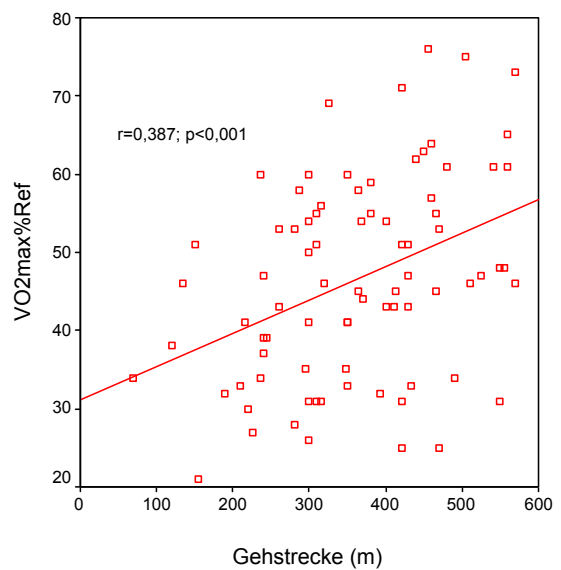
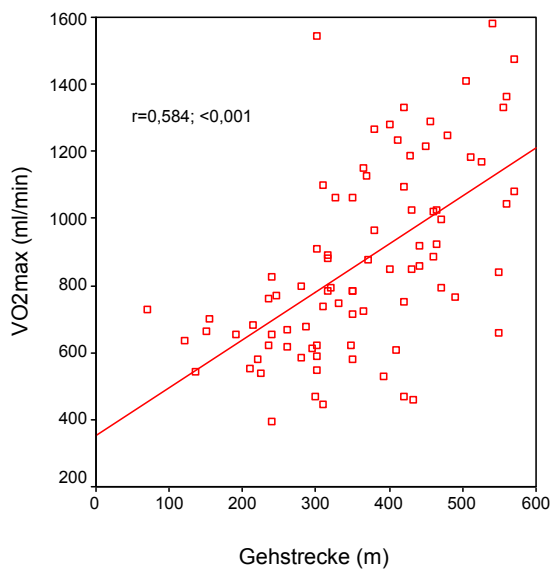


Abb. 23 und 24: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und maximaler Sauerstoffaufnahme

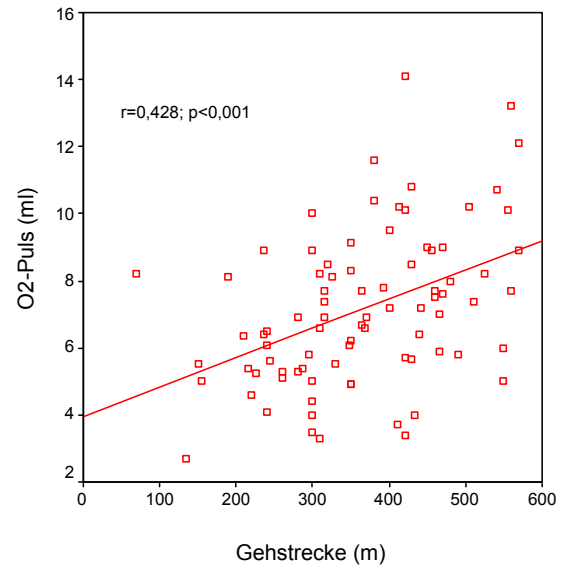
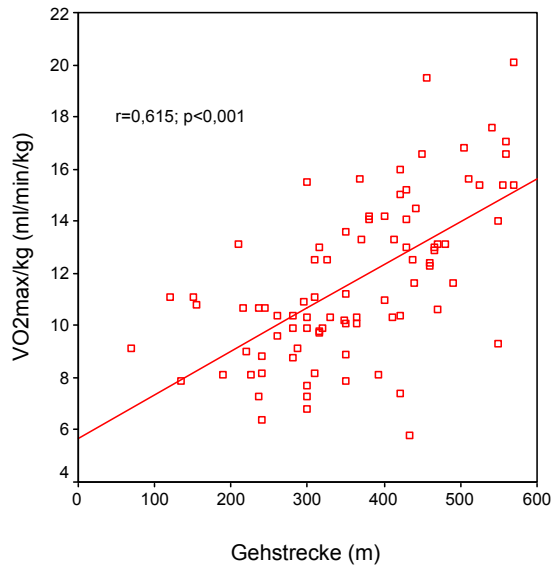


Abb. 25 und 26: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und VO₂max/kg bzw. O₂-Puls

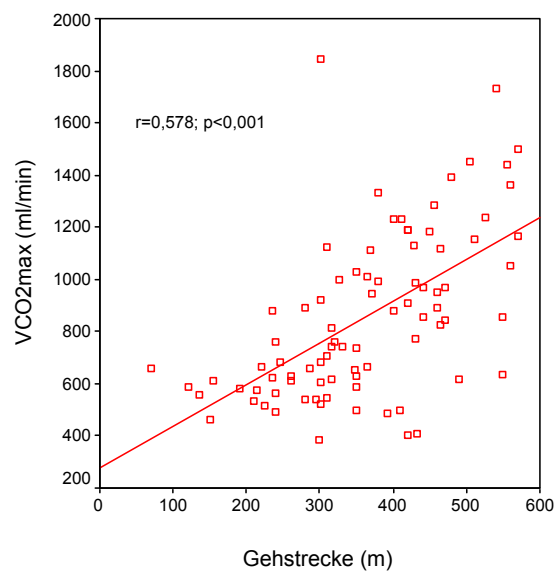


Abb. 27: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und der maximalen CO₂-Abgabe

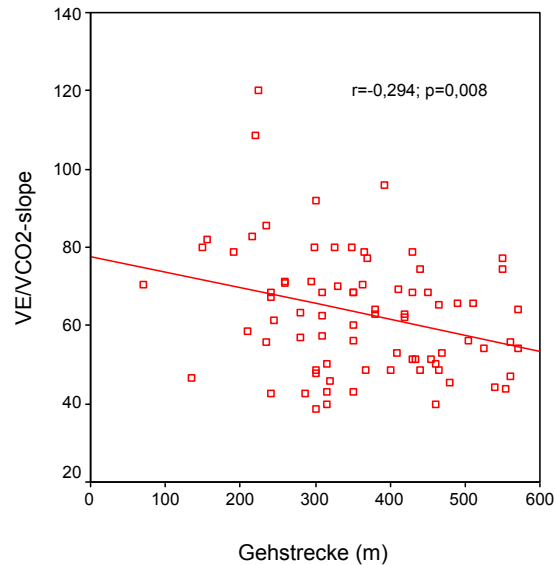


Abb. 28: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und VE/CO₂-slope

3.3.4 Zusammenhang zwischen der 6-Minuten-Gehstrecke und Blutdruck bzw. Herzfrequenz unter maximaler spiroergometrischer Belastung

Die 6-Minuten-Gestrecke korrelierte positiv mit dem systolischen bzw. diastolischen Blutdruck bei maximaler Belastung im Rahmen der Spiroergometrie ($r=0,402$, $p<0,001$ bzw. $r=0,313$, $p=0,004$). Die Herzfrequenz korrelierte unter maximaler Belastung mit der Gehstrecke ebenfalls positiv ($r=0,24$, $p=0,026$).

		RR systolisch bei max Belastung (mmHg)	RR diastolisch bei max.Belastung (mmHg)	HF bei maximaler Belastung (1/min)
Gehstrecke (m)	r	0,402***	0,313**	0,240*
	p	<0,001	0,004	0,026

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

*** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant.

Tab. 19 Zusammenhang zwischen 6-Min-Gehstrecke und Blutdruck bzw. Herzfrequenz unter maximaler Belastung

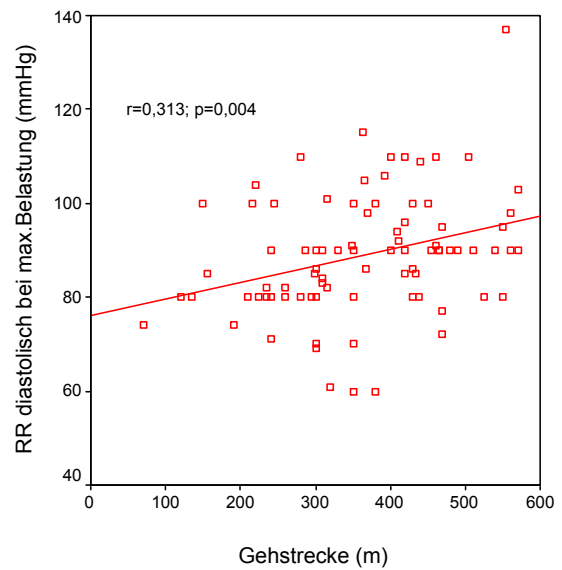
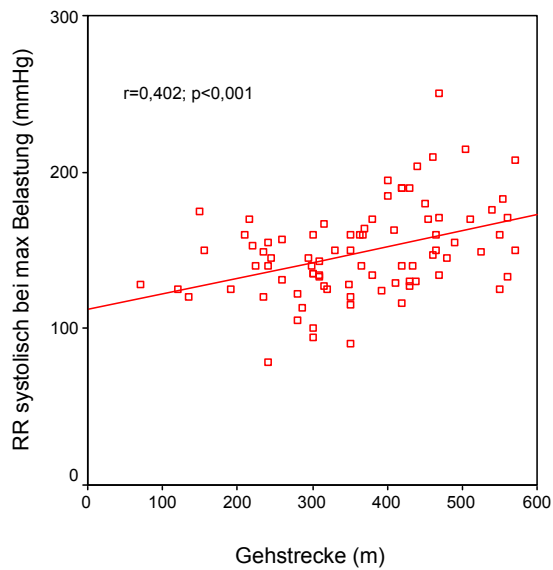


Abb. 29 und 30: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Blutdruck (systolisch bzw. diastolisch) unter maximaler Belastung

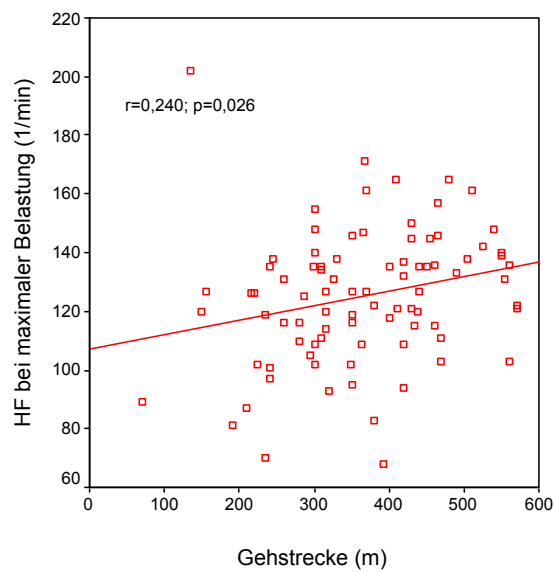


Abb. 31: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Herzfrequenz unter maximaler Belastung

3.3.5 Zusammenhang zwischen hämodynamischen und spiroergometrischen Parametern

		PAP systolisch (mmHg)	PAP diastolisch (mmHg)	PAP mittel (mmHg)	RAP mittel (mmHg)	Herzeitvolumen (ml/min)	PVR (dyn x s x cm ⁻¹)
maximale Leistung (Watt)	r	-0,177	-0,301**	-0,247**	-0,176	0,366***	-0,378***
	p	0,058	0,001	0,007	0,071	<0,001	<0,001
maximale Leistung%Ref	r	-0,016	-0,190	-0,161	-0,244*	0,141	-0,174
	p	0,869	0,052	0,099	0,016	0,148	0,075
VO ₂ max (ml/min)	r	-0,236*	-0,294**	-0,287**	-0,234**	0,400***	-0,427***
	p	0,012	0,002	0,002	0,018	<0,001	<0,001
VO ₂ max%Ref	r	-0,170	-0,350***	-0,298**	-0,368***	0,303**	-0,351***
	p	0,080	<0,001	0,002	<0,001	0,001	<0,001
VO ₂ max/kg (ml/min/kg)	r	-0,196*	-0,207*	-0,241*	-0,288**	0,339***	-0,344***
	p	0,037	0,027	0,010	0,003	<0,001	<0,001
O ₂ -Puls (ml)	r	-0,174	-0,237*	-0,279**	-0,158	0,265**	-0,306**
	p	0,067	0,012	0,003	0,115	0,005	0,001
VCO ₂ max (ml/min)	r	-0,237*	-0,304**	-0,277**	-0,188	0,423***	-0,417***
	p	0,012	0,001	0,003	0,059	<0,001	<0,001
EqCO ₂ max	r	0,168	0,144	0,162	0,309**	-0,346***	0,338***
	p	0,076	0,131	0,087	0,002	<0,001	<0,001
VE/VCO ₂ -slope	r	0,101	0,105	0,137	0,311**	-0,305**	0,321**
	p	0,302	0,284	0,160	0,002	0,001	0,001
PETCO ₂ max (kPa)	r	-0,206*	-0,147	-0,191*	-0,306**	0,288**	-0,333***
	p	0,030	0,123	0,044	0,002	0,002	<0,001

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

*** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant.

Tab. 20 Zusammenhang zwischen Rechtsherzkatheter und Spiroergometrie

3.3.5.1 Zusammenhang zwischen den pulmonalarteriellen Drücken und den spiroergometrischen Parametern

Es fanden sich schwache negative Korrelationen zwischen dem systolischen pulmonalarteriellen Druck und der maximalen Sauerstoffaufnahme VO₂max (r=-0,236, p=0,012), der maximalen Kohlendioxidabgabe (r=-0,237, p=0,012) und dem End-Tidal-Druck für Kohlendioxid bei maximaler Belastung (r=-0,206, p=0,03).

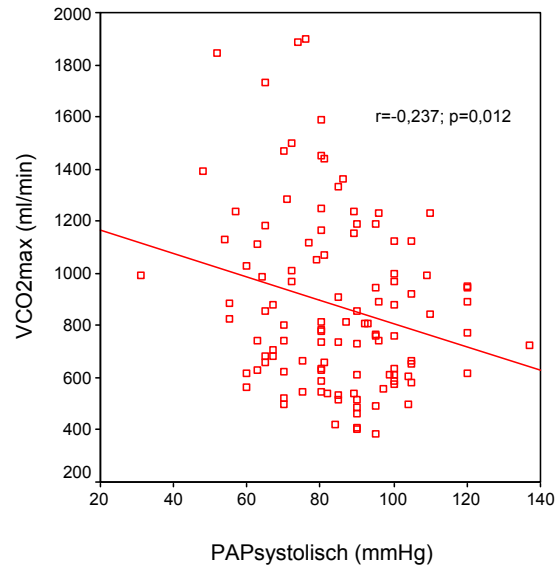
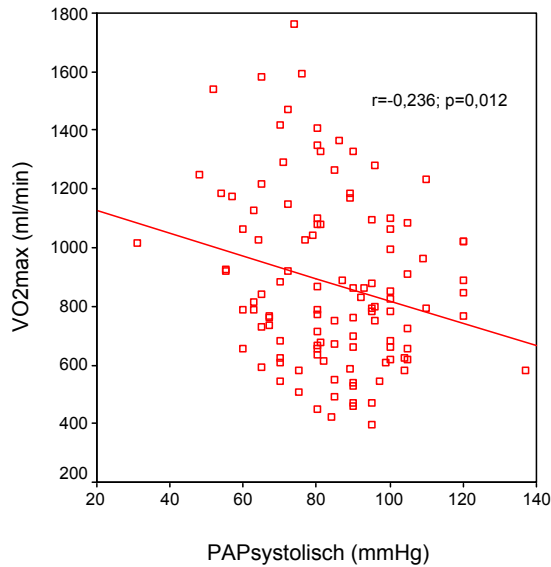


Abb. 32 und 33: Zusammenhang zwischen systolischem pulmonarteriellem Druck und maximaler O₂-Aufnahme bzw. maximaler CO₂-Abgabe

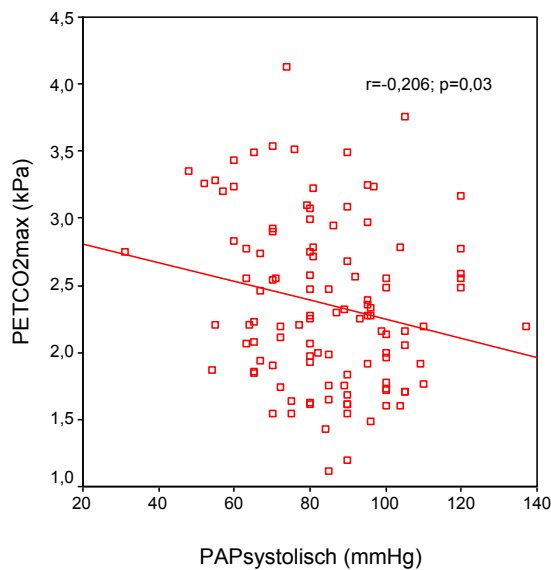


Abb. 34 : Zusammenhang zwischen systolischem pulmonalarteriellem Druck und PETCO₂max

Negative Korrelationen zeigten sich auch zwischen dem diastolischen pulmonalarteriellen Druck und der maximalen Leistung ($r=-0,301$, $p=0,001$), Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung ($r=-0,294$, $p=0,002$), Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung in Prozent des Referenzwertes ($r=-0,35$, $p<0,001$), Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung bezogen auf das Körpergewicht ($r=-0,207$, $p=0,027$), Kohlendioxidabgabe bei maximaler Belastung ($r=-0,304$, $p=0,001$) und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung bezogen auf die Herzfrequenz ($r=-0,237$, $p=0,012$).

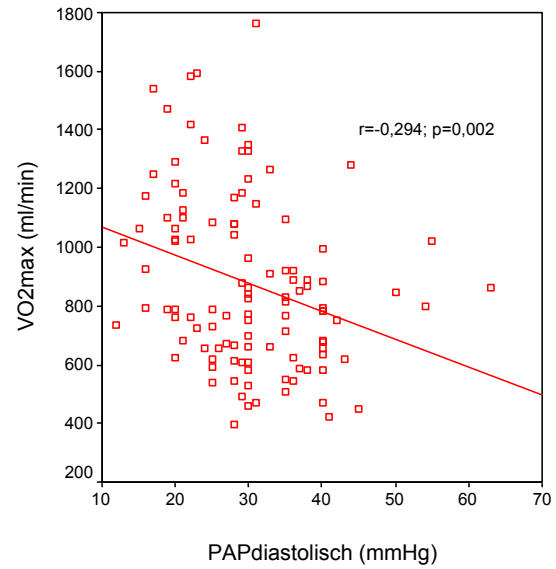
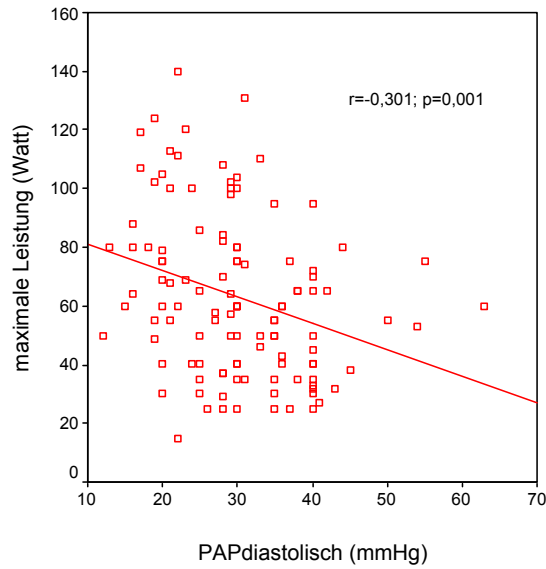


Abb. 35 und 36: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellen Druck und maximaler Leistung bzw. maximaler Sauerstoffaufnahme

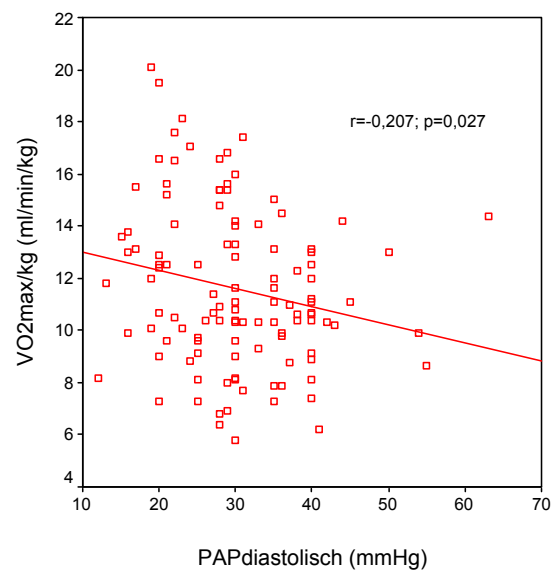
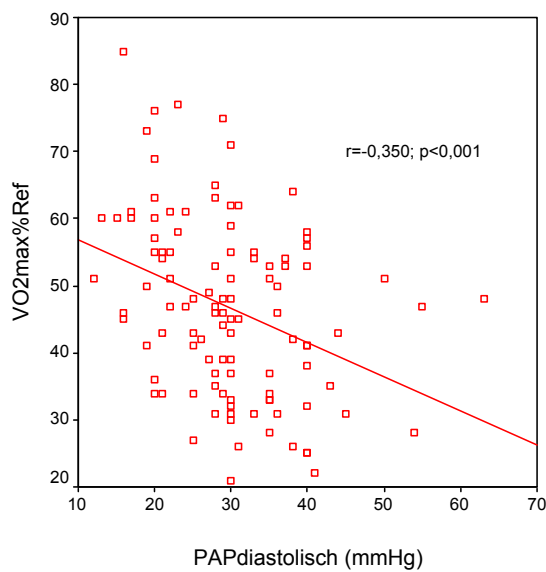


Abb. 37 und 38: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellen Druck und VO₂max%Ref bzw. VO₂max/kg KG

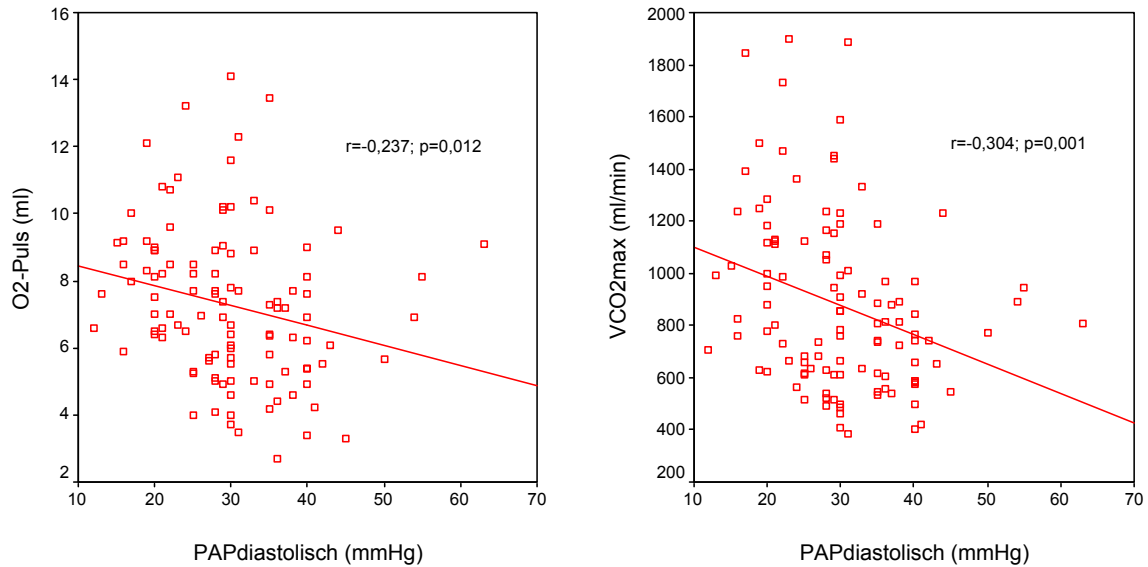


Abb 39 und 40: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellen Druck und O₂-Puls bzw. maximaler CO₂-Abgabe

Es zeigten sich weiterhin signifikante entgegengesetzte Zusammenhänge zwischen dem mittleren pulmonalarteriellen Druck und: der maximalen Leistung ($r=-0,247$, $p=0,007$), der maximalen Sauerstoffaufnahme ($r=-0,287$, $p=0,002$), der maximalen Sauerstoffaufnahme in Prozent des Referenzwertes ($r=-0,298$, $p=0,002$), der maximalen Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht ($r=-0,241$, $p=0,01$), der maximalen Kohlendioxidabgabe ($r=-0,277$, $p=0,003$) und dem Sauerstoffpuls ($r=-0,279$, $p=0,003$).

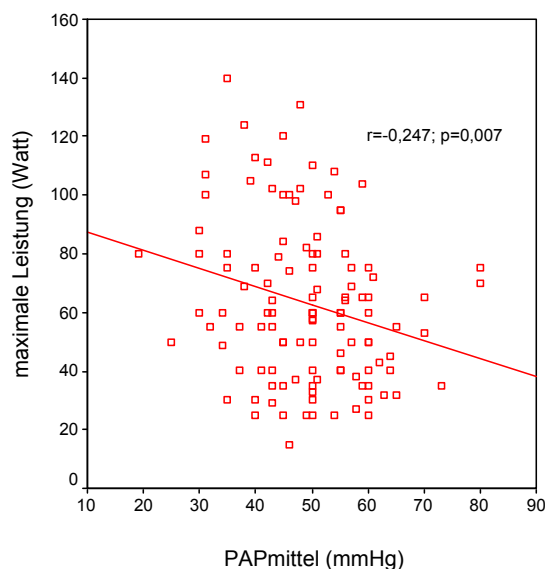


Abb. 41: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellen Mitteldruck und maximaler Leistung

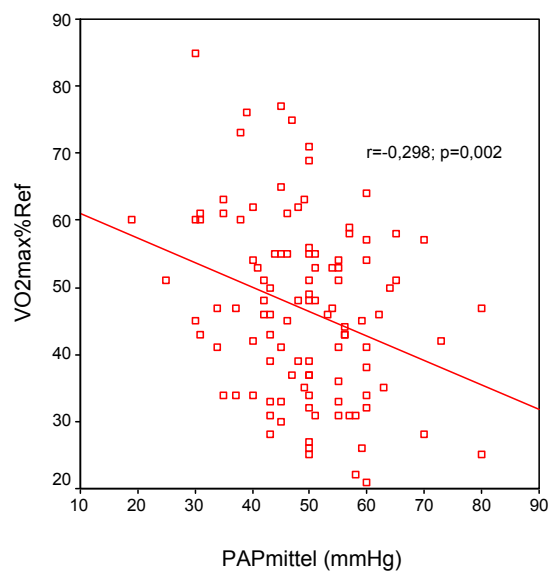
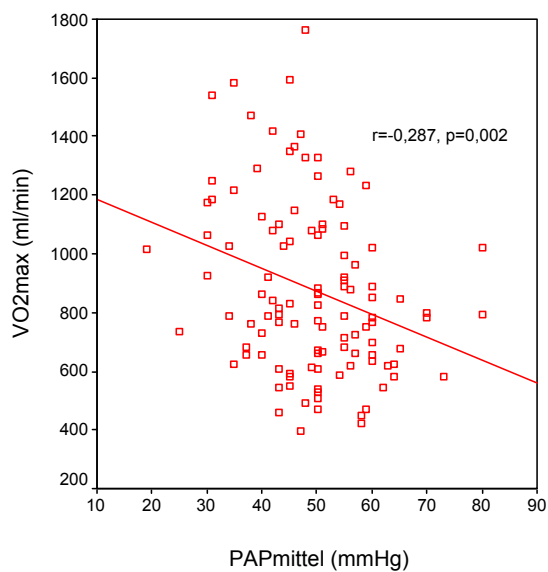


Abb. 42 und 43: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellern Mitteldruck und maximaler Sauerstoffaufnahme

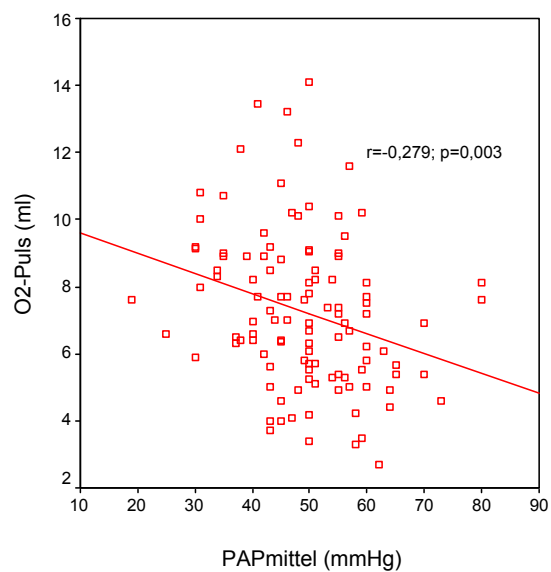
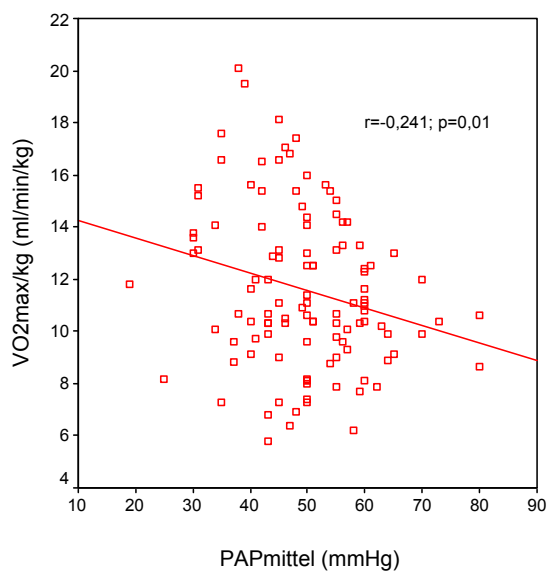


Abb. 44 und 45: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellern Mitteldruck und VO_{2max}/kg KG bzw. $O_2\text{-Puls}$

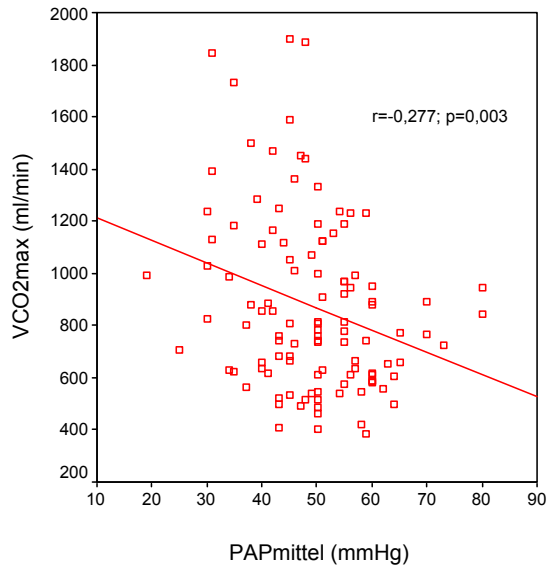


Abb. 46: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellem Mitteldruck und CO_2 -Abgabe

3.3.5.2 Zusammenhang zwischen mittlerem rechtsatrialem Druck, Herzzeitvolumen bzw. pulmonalvaskulärem Widerstand und den spiroergometrischen Parametern

Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen dem rechtsatrialen Mitteldruck und: der maximalen Leistung in Prozent des Referenzwertes ($r=-0,244$, $p=0,016$), der maximalen Sauerstoffaufnahme ($r=-0,234$, $p=0,018$), der maximalen Sauerstoffaufnahme in Prozent des Referenzwertes ($r=-0,368$, $p<0,001$), der maximalen Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht ($r=-0,288$, $p=0,003$), den Atemäquivalenten für Sauerstoff bzw. Kohlendioxid unter maximaler Belastung ($r=0,324$, $p=0,001$ bzw. $r=0,309$, $p=0,002$), dem End-Tidal-Druck für Kohlendioxid in Ruhe bzw. unter maximaler Belastung ($r=-0,209$, $p=0,002$ bzw. $r=-0,306$, $p=0,002$), dem End-Tidal-Druck für Sauerstoff unter maximaler Belastung ($r=0,232$, $p=0,019$) und der VE/VCO_2 -slope ($r=0,311$, $p=0,002$).

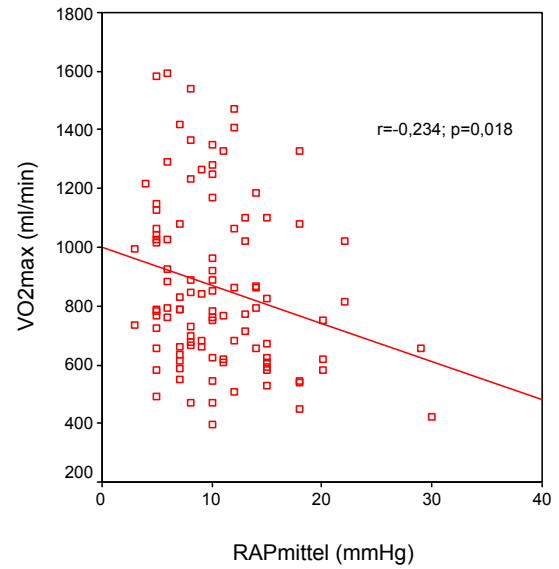
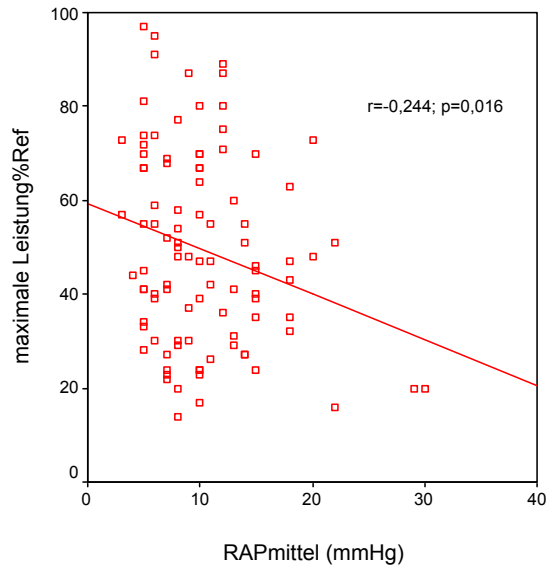


Abb. 47 und 48: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und maximaler Leistung bzw. maximaler Sauerstoffaufnahme

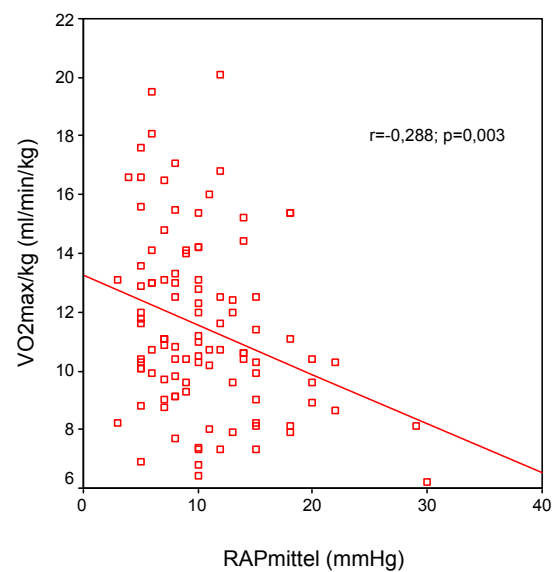
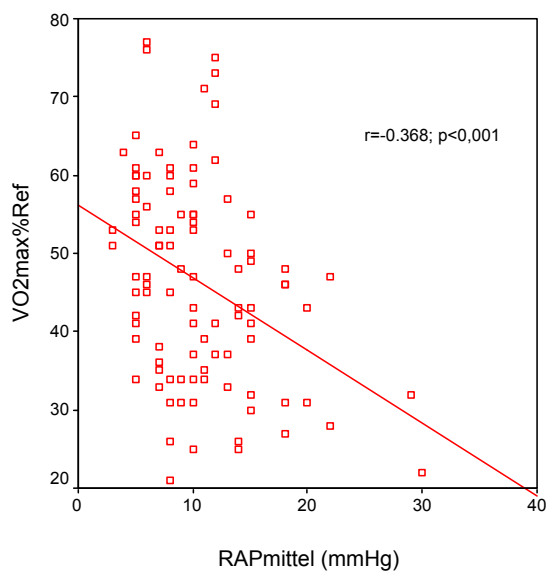


Abb. 49 und 50: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und maximaler Sauerstoffaufnahme%Ref bzw. $VO_2\text{max/kg KG}$

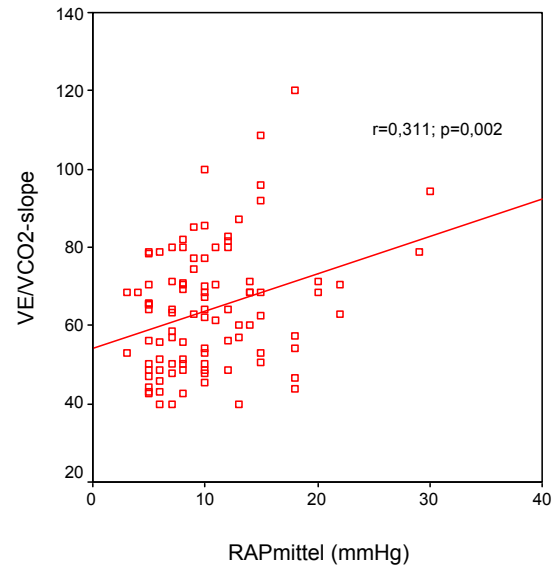
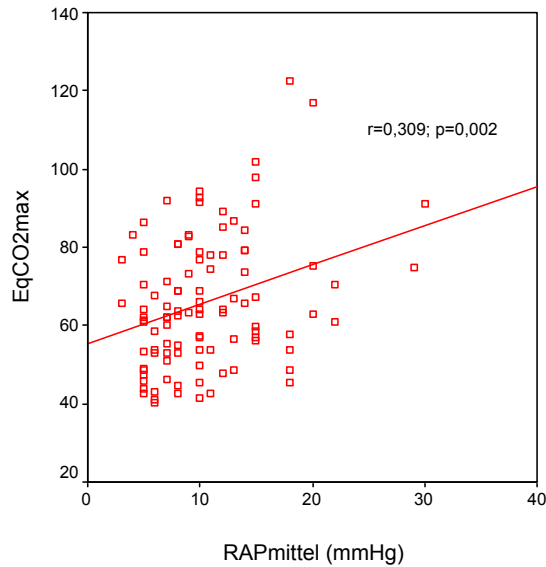


Abb. 51 und 52: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und Atemäquivalent für CO_2 unter maximaler Belastung bzw. VE/VCO_2 -slope

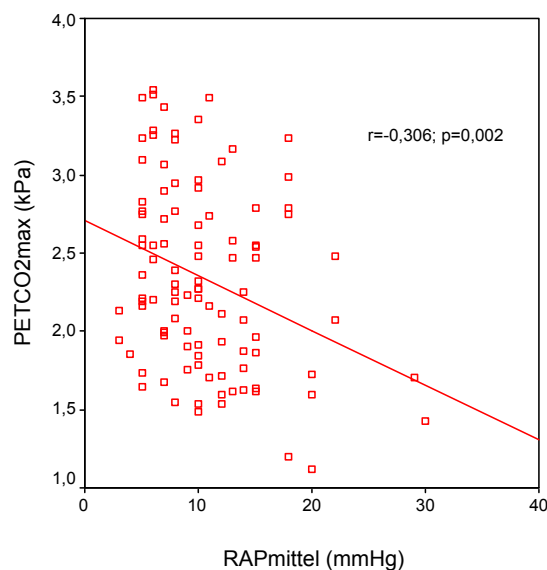


Abb. 53: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und PETCO_2max

Positive Korrelationen fanden sich zwischen dem Herzzeitvolumen und der maximalen Leistung ($r=0,366$, $p<0,001$), der maximalen Sauerstoffaufnahme ($r=0,4$, $p<0,001$), der maximalen Sauerstoffaufnahme in Prozent des Referenzwertes ($r=0,303$, $p=0,001$), der maximalen Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht ($r=0,339$, $p<0,001$), der maximalen Kohlendioxidabgabe ($r=0,423$,

$p < 0,001$), Sauerstoffpuls ($r = 0,265$, $p = 0,005$), und dem End-Tidal-Kohlendioxiddruck bei maximaler Belastung ($r = 0,288$, $p = 0,002$).

Hingegen zeigten sich signifikante negative Korrelationen zwischen Herzzeitvolumen und dem Atemäquivalent für Sauerstoff in Ruhe ($r = -0,251$, $p = 0,008$), dem Atemäquivalent für Kohlendioxid in Ruhe bzw. bei maximaler Belastung ($r = -0,227$, $p = 0,017$ bzw. $r = -0,346$, $p < 0,001$), dem End-Tidal-Sauerstoffdruck bei maximaler Belastung ($r = -0,2$, $p = 0,035$) und der VE/VCO_2 -slope ($r = -0,305$, $p = 0,001$).

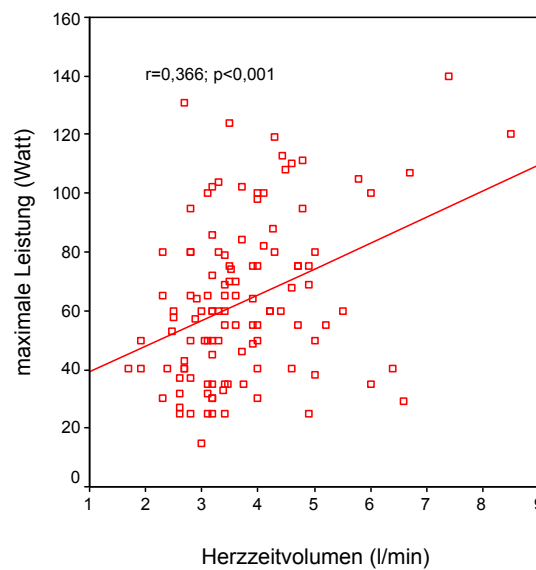


Abb. 54: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und maximaler Leistung

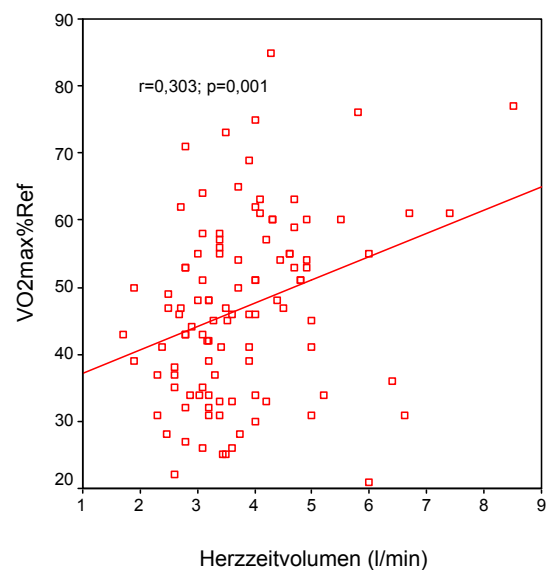
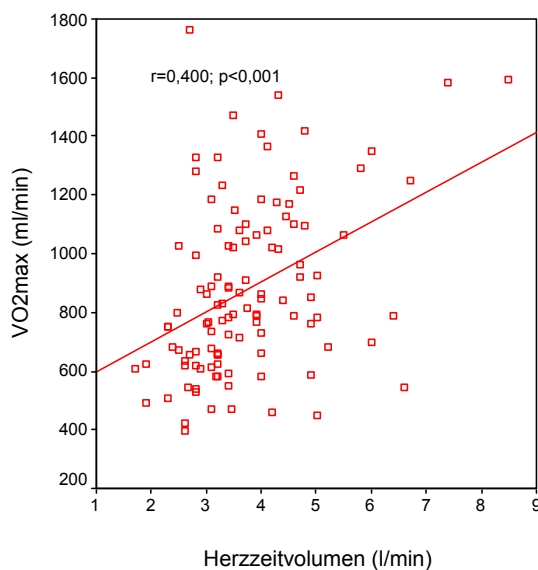


Abb. 55 und 56: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und maximaler Sauerstoffaufnahme

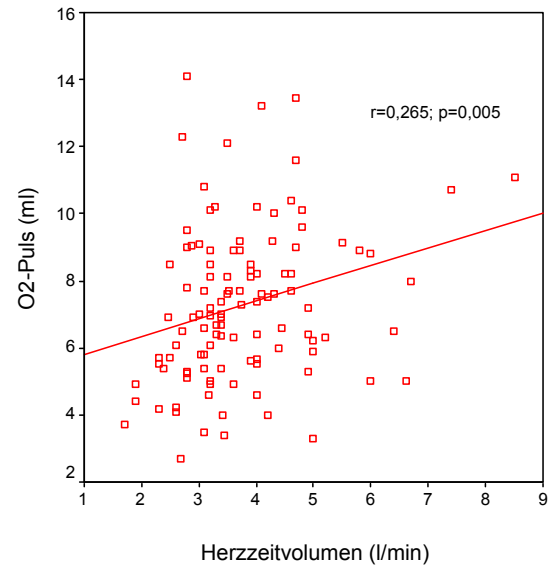
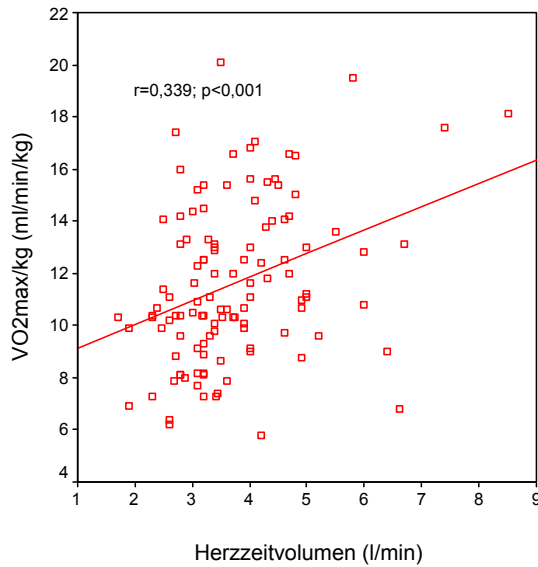


Abb. 57 und 58: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und VO_{2max}/kg KG bzw. O_2 -Puls

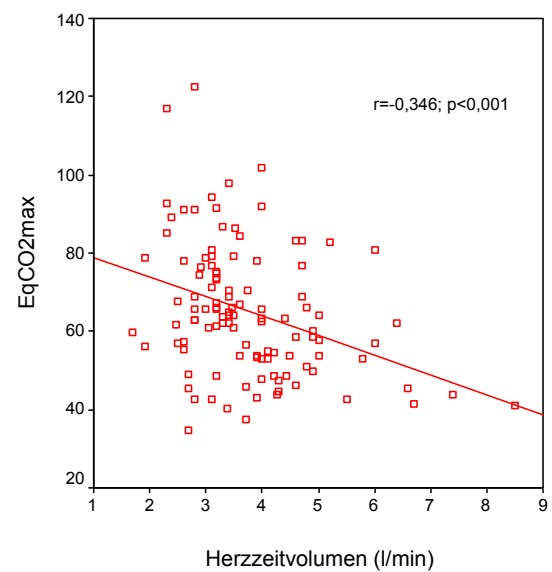
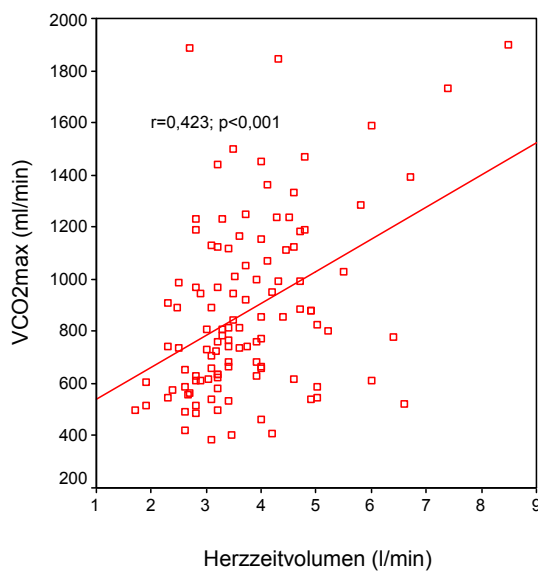


Abb. 59 und 60: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und maximaler CO_2 -Abgabe bzw. Atemäquivalent für CO_2

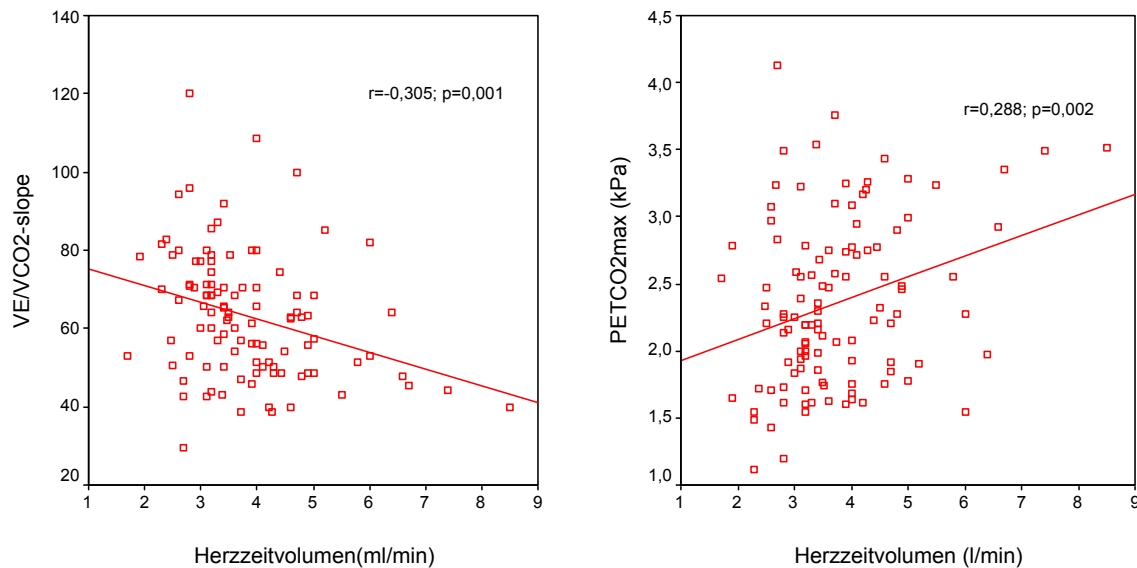


Abb. 61 und 62: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und VE/VCO₂-slope bzw. PETCO₂ unter maximaler Belastung

Der pulmonalvaskuläre Widerstand korrelierte negativ mit der maximalen Leistung ($r = -0,378$, $p < 0,001$), der maximalen Sauerstoffaufnahme ($r = -0,427$, $p < 0,001$), der maximalen Sauerstoffaufnahme in Prozent des Referenzwertes ($r = -0,351$, $p < 0,001$), der maximalen Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht ($r = -0,344$, $p < 0,001$), dem Sauerstoffpuls ($r = -0,306$, $p = 0,001$), der maximalen Kohlendioxidabgabe ($r = -0,417$, $p < 0,001$) und dem End-Tidal-Kohlendioxiddruck unter maximaler Belastung ($r = -0,333$, $p < 0,001$).

Der pulmonalvaskuläre Widerstand korrelierte positiv mit dem Atemäquivalent für Sauerstoff in Ruhe bzw. unter maximaler Belastung ($r = 0,195$, $p = 0,041$ bzw. $r = 0,280$, $p = 0,003$), dem Atemäquivalent für Kohlendioxid in Ruhe bzw. unter maximaler Belastung ($r = 0,203$, $p = 0,033$ bzw. $r = 0,338$, $p < 0,001$), dem End-Tidal-Sauerstoffdruck unter maximaler Belastung ($r = 0,255$, $p = 0,007$) und dem VE/VCO₂-slope ($r = 0,321$, $p = 0,001$).

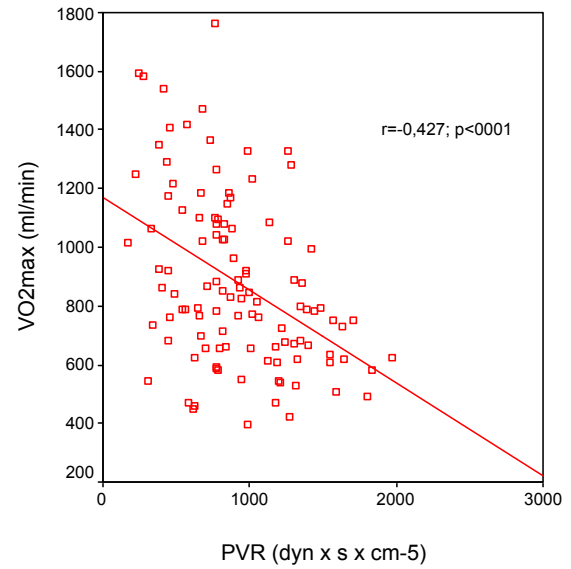
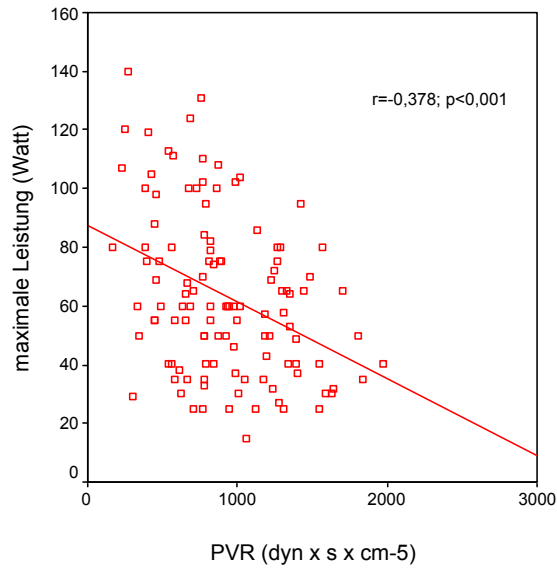


Abb. 63 und 64: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und maximaler Leistung bzw. maximaler Sauerstoffaufnahme

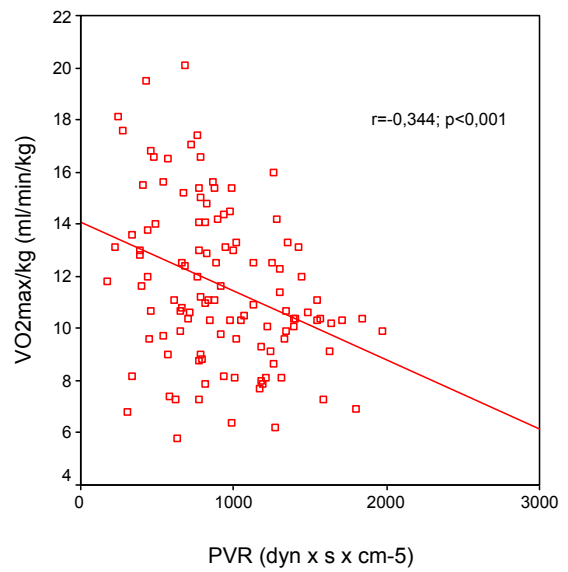
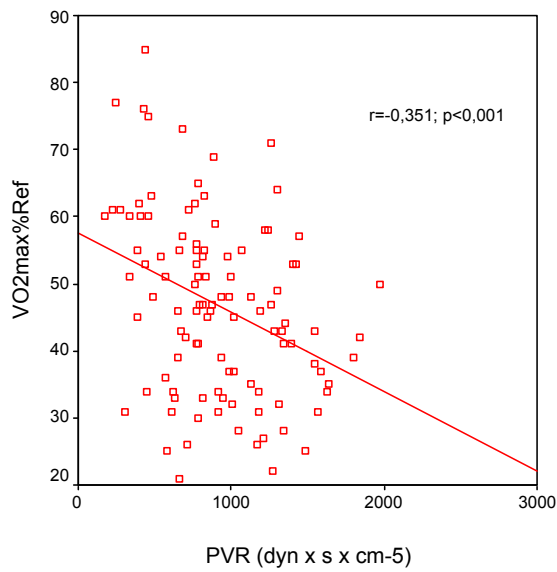


Abb. 65 und 66: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und VO₂max%Ref bzw. VO₂max/kg KG

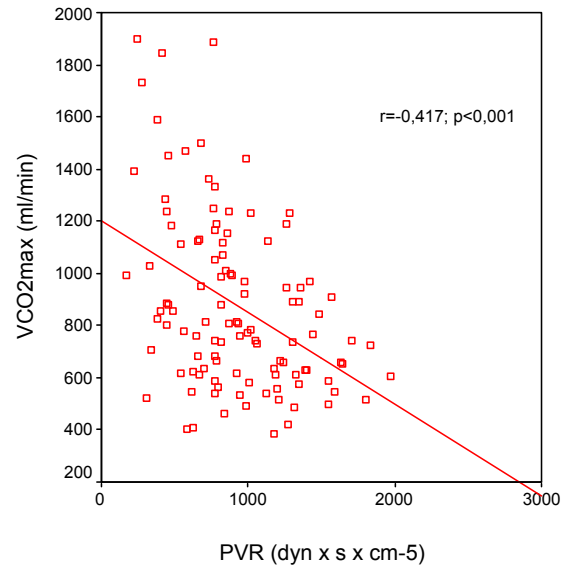
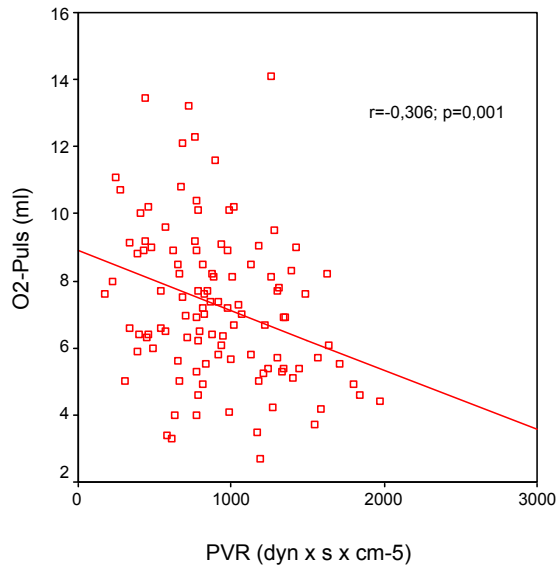


Abb. 67 und 68: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und O₂-Puls bzw. maximaler CO₂-Abgabe

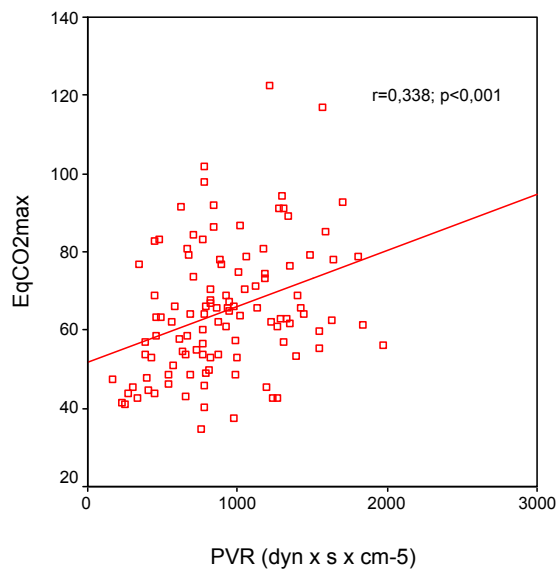


Abb. 69: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und Atemäquivalent für CO₂

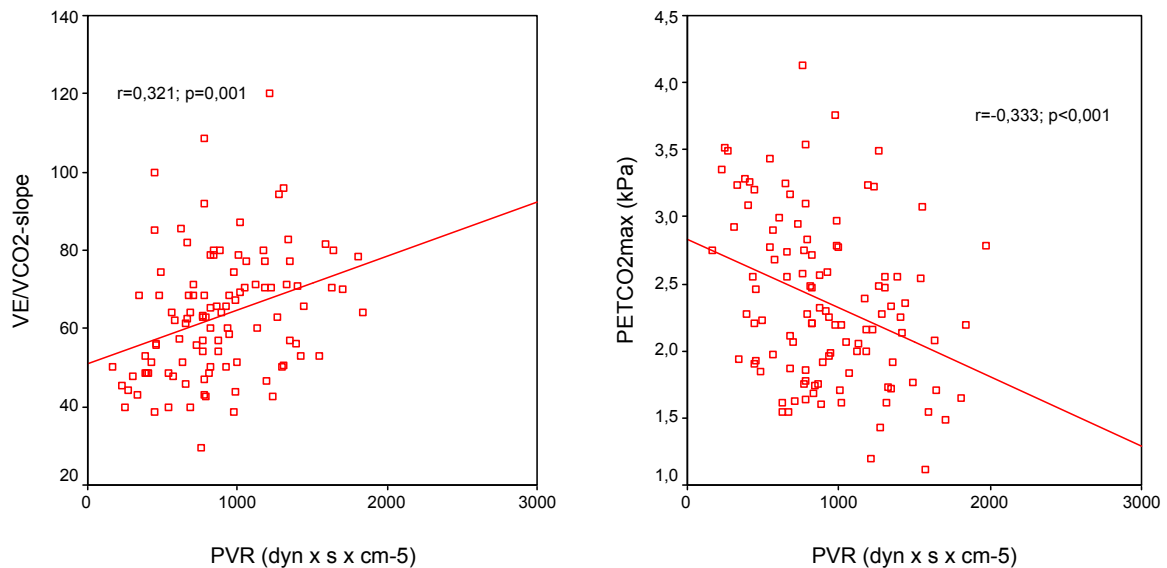


Abb. 70 und 71: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und VE/VCO₂-slope und PETCO₂max unter maximaler Belastung

3.3.6 Zusammenhang zwischen dem arteriellen Blutdruck unter maximaler Belastung, der maximalen Herzfrequenz und den Parameter der Spiroergometrie.

Der systolische Blutdruck unter maximaler Belastung korrelierte positiv mit der maximalen Leistung ($r=0,392$, $p<0,001$), VO₂max ($r=0,492$, $p<0,001$), Sauerstoffpuls ($r=0,32$, $p=0,001$), VO₂max/kg KG ($r=0,565$, $p<0,001$), dVO₂/dW ($r=0,275$, $p=0,008$) und der maximalen Herzfrequenz ($r=0,281$, $p=0,003$). Negativ korrelierte er mit EqCO₂max ($r=-0,206$; $p=0,033$) und dem VE/VCO₂-slope ($r=-0,31$, $p=0,002$). Kein Zusammenhang existierte zu EqCO₂ in Ruhe.

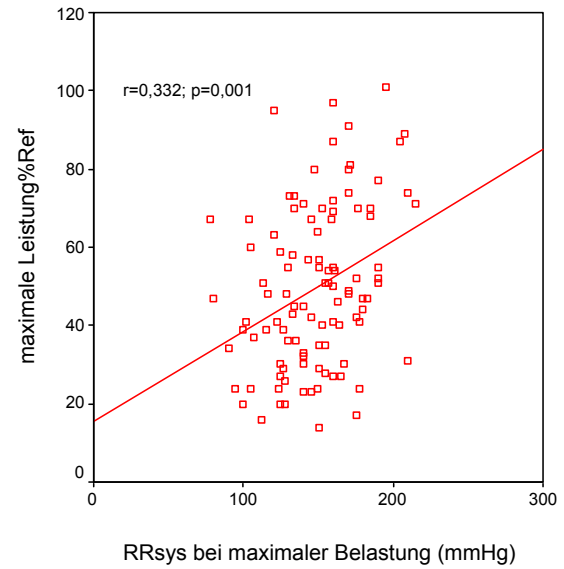
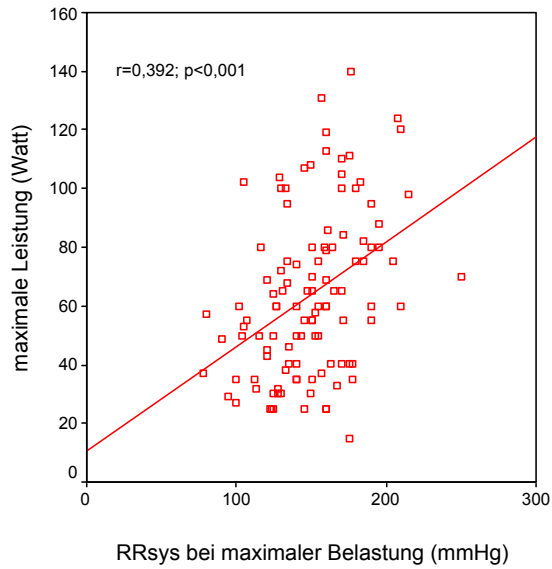


Abb. 72 und 73: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und maximaler Leistung bzw. maximaler Leistung%Ref

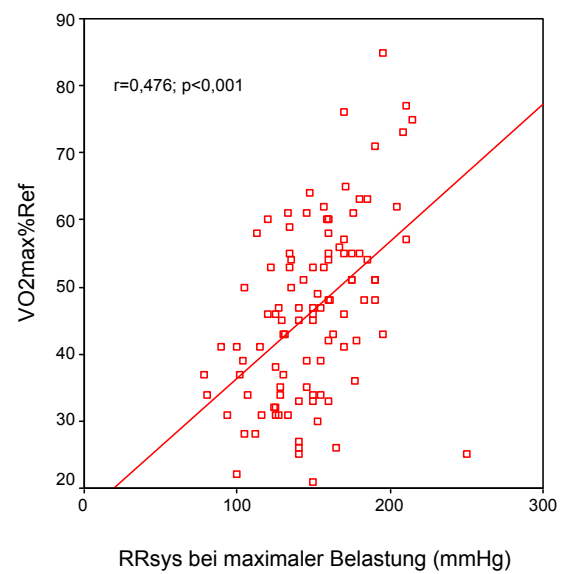
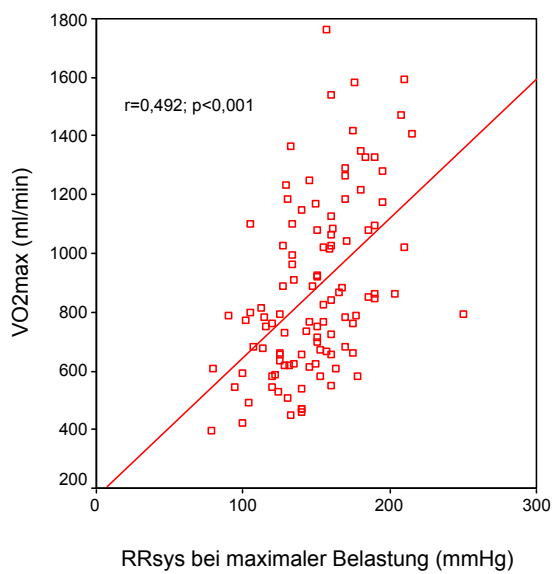


Abb. 74 und 75: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und maximaler Sauerstoffaufnahme bzw. maximaler Sauerstoffaufnahme%Ref

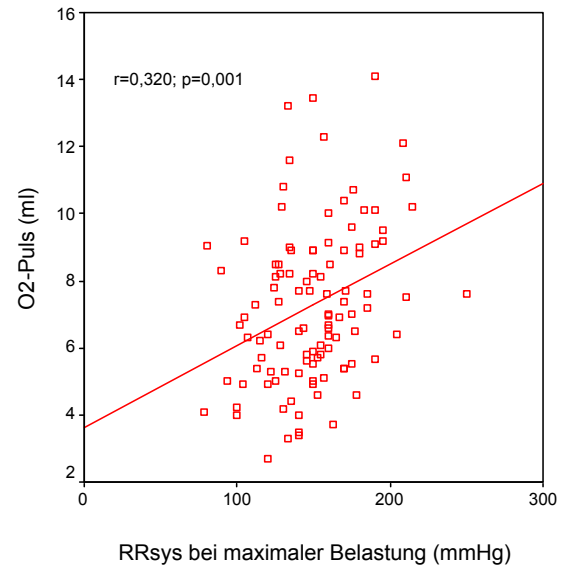
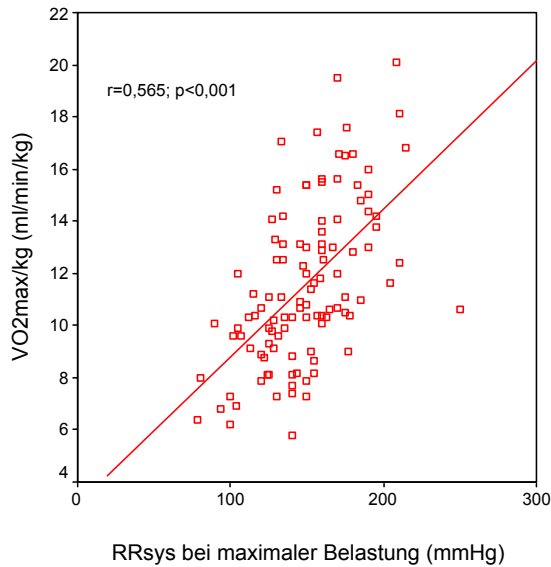


Abb. 76 und 77: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und $VO_2\text{max/kg KG}$ bzw. $O_2\text{-Puls}$

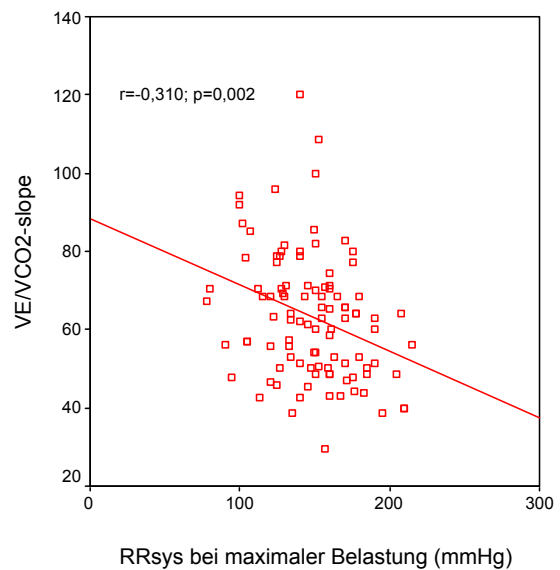
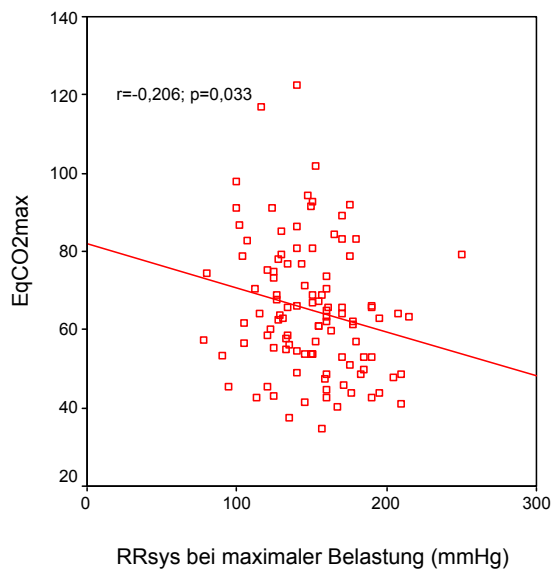
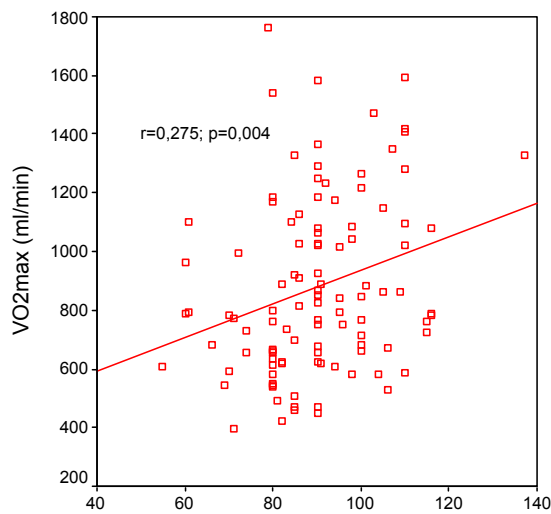


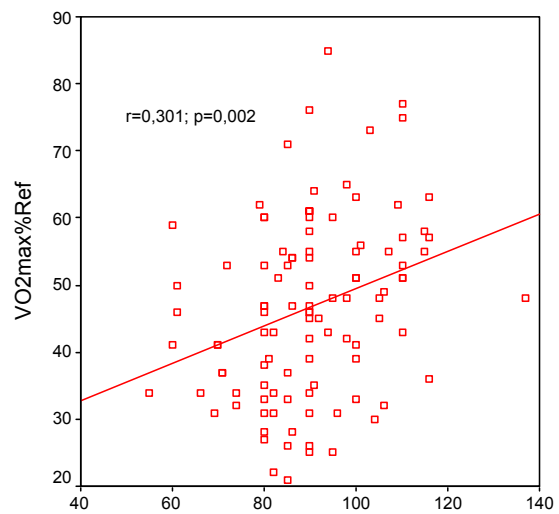
Abb. 78 und 79: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und Atemäquivalent für CO_2 bzw. $VE/VCO_2\text{-slope}$

Der diastolische Blutdruck unter maximaler Belastung korrelierte positiv mit $VO_2\text{max}$ ($r=0,275$, $p=0,004$), $VO_2\text{max/kg KG}$ ($r=0,312$, $p=0,001$) und der maximalen Herzfrequenz ($r=0,304$, $p=0,001$).

Keine Zusammenhänge bestanden zwischen dem diastolischen Blutdruck unter maximaler Belastung und maximaler Leistung, Sauerstoffpuls, $EqCO_2$ in Ruhe bzw. max und dem $VE/VCO_2\text{-slope}$.

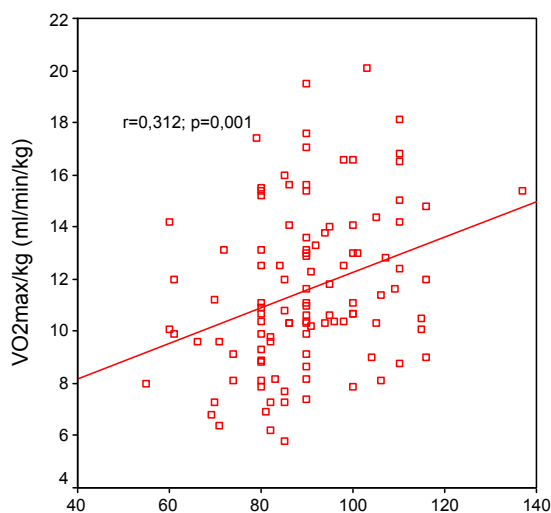


RRdia bei maximaler Belastung (mmHg)

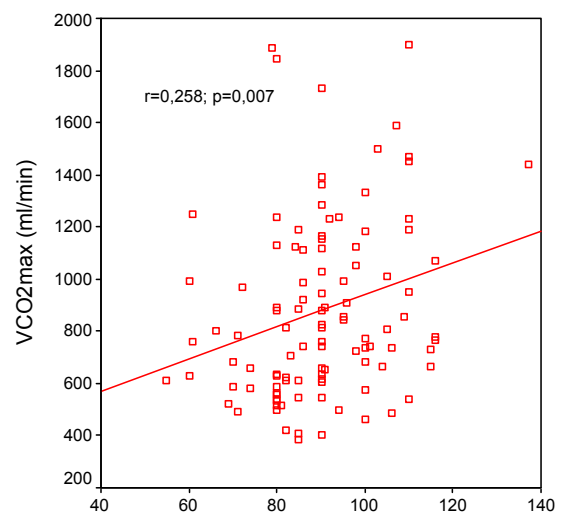


RRdia bei maximaler Belastung (mmHg)

Abb. 80 und 81: Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und maximaler Sauerstoffaufnahme bzw. $VO_{2max}\%Ref$



RRdia bei maximaler Belastung (mmHg)



RRdia bei maximaler Belastung (mmHg)

Abb. 82 und 83: Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und VO_{2max}/kg KG und maximaler CO_2 -Abgabe

Positive Korrelationen fanden sich zwischen der maximalen Herzfrequenz und der maximalen Leistung ($r=0,41$, $p<0,001$), der VO_{2max} ($r=0,344$, $p<0,001$), VO_{2max}/kg KG ($r=0,313$, $p=0,001$).

Negativ korrelierte die maximale Herzfrequenz mit dem Sauerstoffpuls ($r=-0,226$, $p=0,017$), $EqCO_2$ in Ruhe ($r=-0,204$, $p=0,032$), $EqCO_{2max}$ ($r=-0,251$, $p=0,008$) und dem $VE/VCO_{2-slope}$ ($r=-0,351$, $p<0,001$).

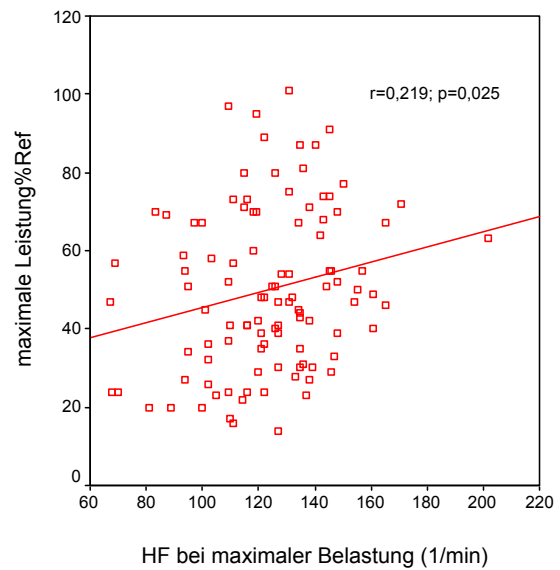
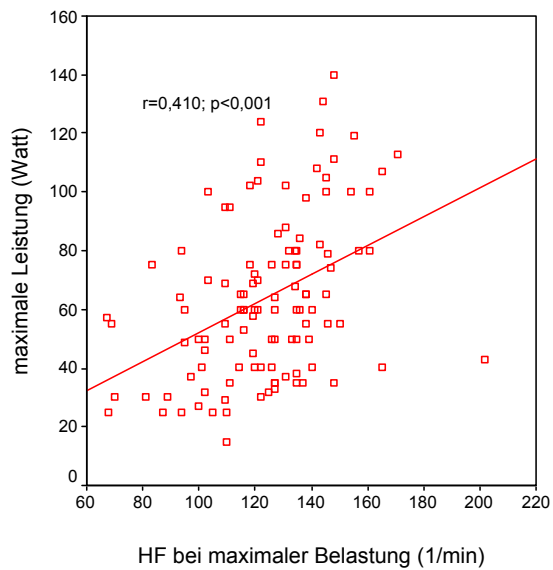


Abb. 84 und 85: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und maximaler Leistung bzw. maximaler Leistung%Ref

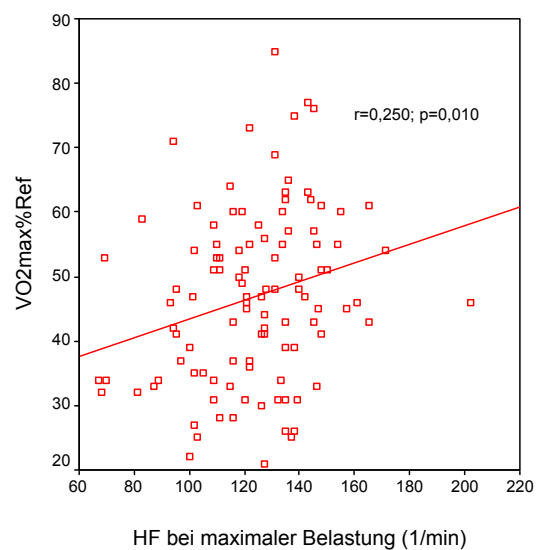
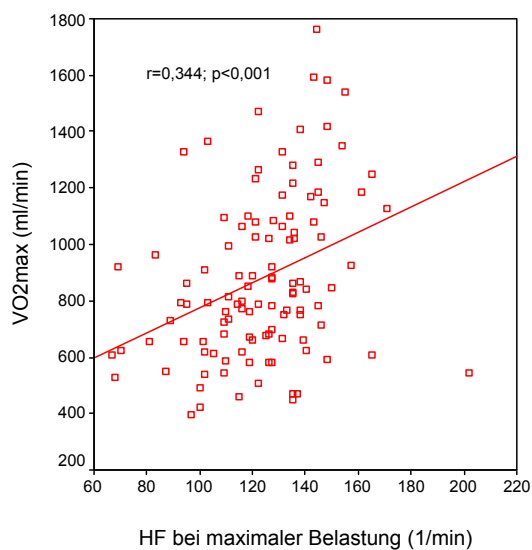


Abb. 86 und 87: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und maximaler Sauerstoffaufnahme bzw. maximaler Sauerstoffaufnahme%Ref

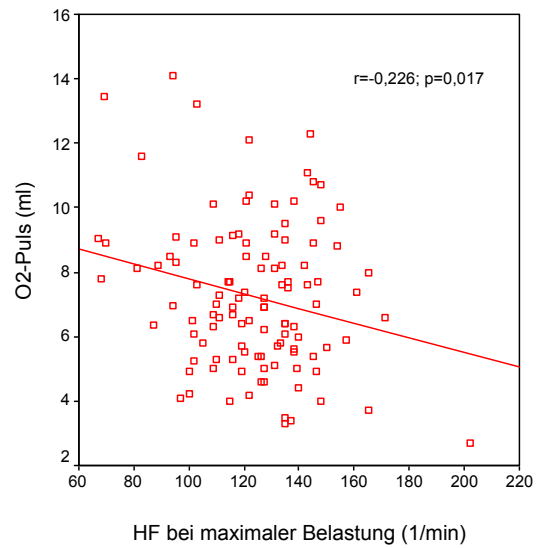
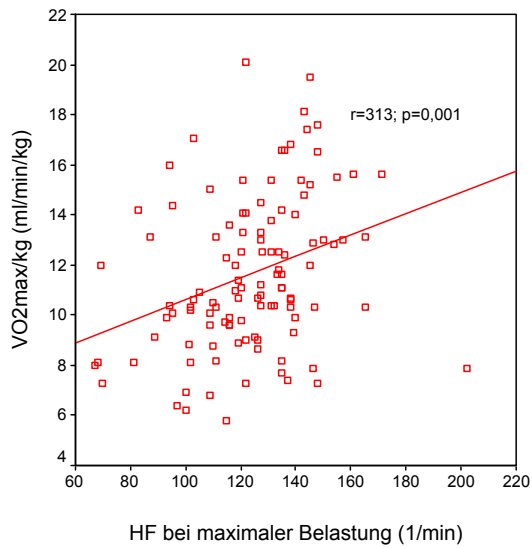


Abb. 88 und 89: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und $VO_2\text{max/kg}$ KG bzw. $O_2\text{-Puls}$

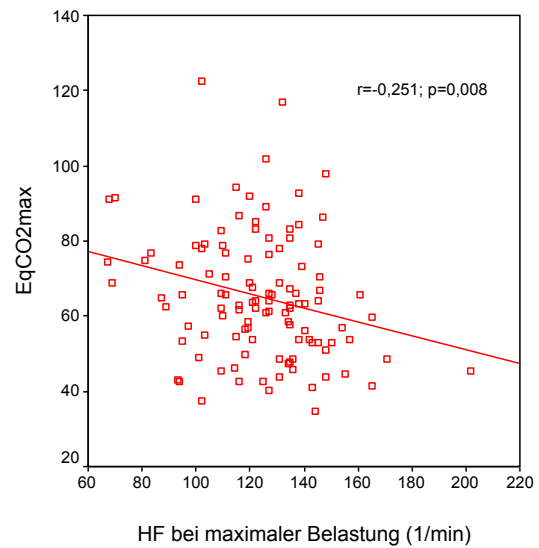
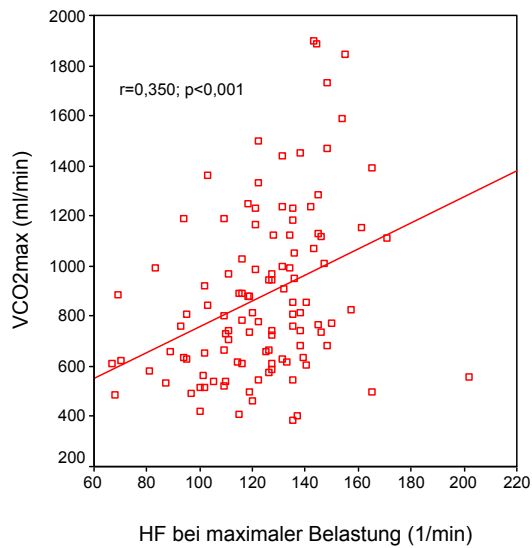


Abb. 90 und 91: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und $CO_2\text{-Abgabe}$ bzw. Atemäquivalent für CO_2

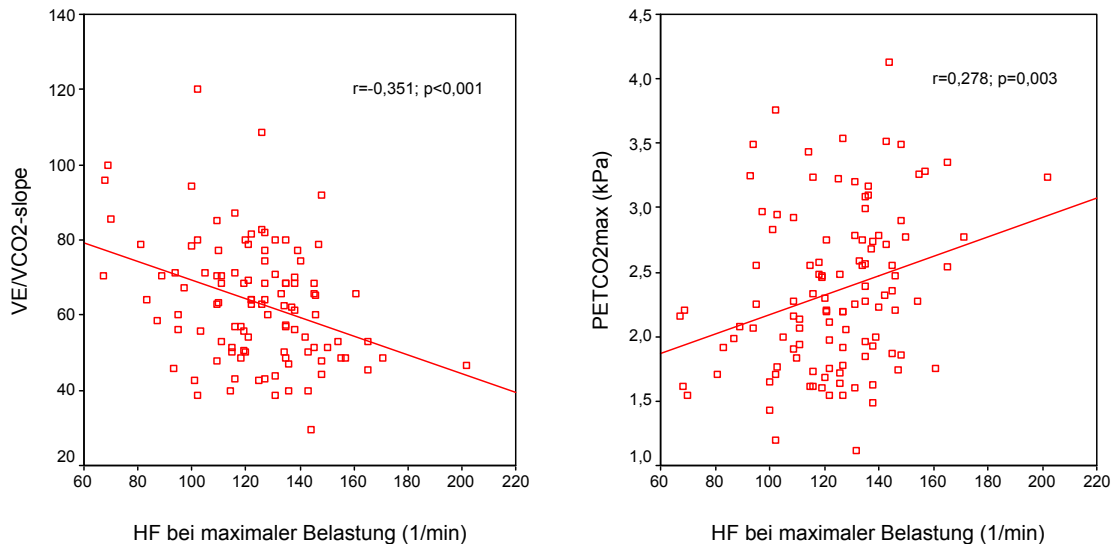


Abb. 92 und 93: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und VE/VCO_2 -slope bzw. $PETCO_2$ unter maximaler Belastung

3.4 Übereinstimmung des dopplerechographisch bestimmten rechtsventrikulären systolischen Drucks und des invasiv gemessenen systolischen pulmonalarteriellen Drucks

Ein dopplerechographisch bestimmte rechtsventrikulärer Drucks RVSP wurde bei 109 Patienten (77,3%) dokumentiert.

Von einer signifikanten Abweichung wurde ausgegangen, wenn sich der echokardiographisch bestimmte RVSP um mehr als 10 mmHg vom tatsächlichen PAPsys unterschied.

Insgesamt entsprach der RVSP dem PAPsys in 59 Fällen (54,1%). In 32 Fällen (29,4%) wurde der PAPsys unter- und in 18 Fällen (16,5%) überschätzt. In 50 Fällen (45,9%) lag somit eine signifikante Abweichung des echokardiographisch bestimmten RVSP vom PAPsys vor (siehe Tabelle 21).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	RVSP = PAPsys	59	41,8	54,1	54,1
	RVSP < PAPsys	32	22,7	29,4	83,5
	RVSP > PAPsys	18	12,8	16,5	100,0
	Gesamt	109	77,3	100,0	
Fehlend	System	32	22,7		
Gesamt		141	100,0		

Tab. 21 Übereinstimmung des dopplersonographisch bestimmten RVSP und des mittels Rechtsherzkatheter bestimmtem PAPsys

Von diesen 50 nicht korrekten Bestimmungen war die Differenz zwischen RVSP und PAPsys in 28 Fällen (56%) größer 10 mmHg, in 11 Fällen (22%) größer 20 mmHg und ebenfalls in 11 Fällen (22%) größer 30 mmHg (siehe Tabelle 22).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Differenz größer 10mmHg	28	56,0	56,0	56,0
	Differenz größer 20mmHg	11	22,0	22,0	78,0
	Differenz größer 30mmHg	11	22,0	22,0	100,0
	Gesamt	50	100,0	100,0	

Tab. 22 Genauigkeit des dopplersonographisch bestimmten RVSP verglichen mit dem mittels Rechtsherzkatheter ermitteltem PAPsys

Zwischen den beiden Parametern RVSP und PAPsys bestand ein deutlicher signifikanter positiver Zusammenhang ($r=0,616$, $p<0,001$).

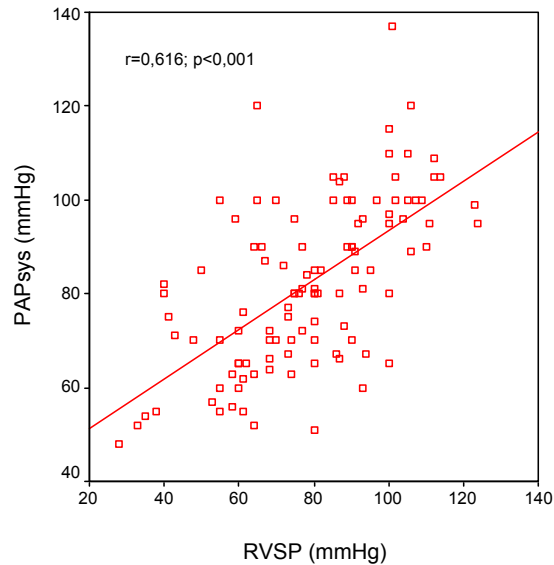


Abb. 94: Zusammenhang zwischen dopplersonographisch bestimmtem RVSP und invasiv gemessenem systolischem pulmonalarteriellen Druck

Bei 8 Patienten (7,3%) fanden sich echokardiographisch Werte für den RVSP, die kleiner als 45 mmHg waren.

		Häufigkeit	Prozent	gültige Prozente	kumulative Prozente
gültig	keine PH	8	5,7	7,3	7,3
	PH	101	71,6	92,7	100,0
	Gesamt	109	77,3	100,0	
fehlend	System	32	22,7		
Gesamt		141	100,0		

Tab. 23 Falsch negative Diagnosen Pulmonale Hypertonie bei dopplersonographischer Bestimmung des RVSP

4. Diskussion

Die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie ist ein Krankheitsbild, das häufig nicht erkannt wird und unbehandelt eine schlechte Prognose hat. In der vorliegenden Arbeit wurden in einem großen Kollektiv von Patienten mit nachgewiesener CTEPH funktionelle Parameter analysiert, um Charakteristika der Erkrankung aufzuzeigen und mögliche Unterschiede zwischen Patienten mit Indikation bzw. ohne Indikation zur PTE zu finden.

4.1 Lungenfunktion

Die Untersuchung der durchgeführten bodyplethysmographischen Messungen in unserem Patientenkollektiv zeigten normale Werte für die Vitalkapazität (92%Ref) und Totalkapazität (98%Ref). Eingeschränkt war hingegen das Verhältnis FEV1/VC (73%) und die MEF25% (42%Ref). Leicht erhöht war das Verhältnis RV/TLC (43%). Diese Daten weisen auf eine Obstruktion der peripheren Atemwege hin. Meyer et al. publizierten 2002 ähnliche Ergebnisse in einer Population von PAH-Patienten. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe fanden sich signifikant niedrigere Werte für FEV1/VC(76% vs. 84%; $p < 0,001$) und MEF25%Ref(46% vs. 82%; $p < 0,001$) in der PAH-Gruppe.

Mögliche Ursachen dieser Obstruktion könnten eine vermehrte Gefäßproliferation im Bereich der kleinen Atemwege ausgelöst durch vermehrte Zytokin- und Wachstumsfaktorsynthese sein (Peacock et al., 1999). Die Umschließung der Atemwege durch vermehrte pulmonale Blutgefäßen könnte zu einer Einschränkung der elastischen Rückstellkräfte der Lunge führen (Wagenvoort et al., 1970). Auch verringerte bzw. erhöhte Konzentrationen an vasodilatierenden/bronchodilatierenden (NO) bzw. vasokonstringierenden/bronchokonstringierenden (ET-1) Faktoren könnten zu einer solchen Obstruktion der Lunge beitragen (Dinh-Xuan et al., 1991; Belvisi et al., 1992; Giaid et al., 1995; Fagan et al., 2001). Diese Mechanismen sind sowohl bei der PAH als auch bei der CTEPH plausibel, müssen aber noch weiter untersucht werden.

In der Literatur finden sich zu den Lungenfunktionsparametern bei Patienten mit CTEPH uneinheitliche Beschreibungen. Moser et al. (1992) beschreibt eine vornehmlich normale Lungenfunktion, wobei er bei einigen Rauchern aber auch

einigen Nichtrauchern eine expiratorische obstruktive Ventilationsstörung festgestellt hat. Diese Obstruktion führt er auf eine ausgeprägte arterielle Kollateralisation zurück.

Rauchgewohnheiten wurden bei der Datenerhebung in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, so dass die oben erwähnte obstruktive Ventilationsstörung nicht sicher allein der CTEPH zugeordnet werden kann.

In anderen Publikationen konnten hingegen restriktive Ventilationsstörungen nachgewiesen werden (Morris et al., 1996 bzw. Horn et al., 1983). Hier fand sich bei 22 bzw. 29% der Patienten eine Minderung der TLC in Prozent des Referenzwertes unter 80%. Bei Morris et al. (1996) war diese Restriktion mit einer parenchymatösen Vernarbung in der high-resolution Computertomographie assoziiert. In unserem Patientenkollektiv konnte dagegen eine Restriktion ($TLC\%Ref < 80\%$) nur bei 12 Patienten (8,5%) nachgewiesen werden.

4.2 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie hat sich als nützliche nichtinvasive Methode zur Erfassung (patho-)physiologischer Anpassungsreaktionen auf körperliche Betätigung bewährt.

In unserer Untersuchung fanden sich deutlich reduzierte Werte für die maximale Leistung (ca. 50% Ref), VO_2max (ca. 47% Ref), peak- O_2 -Puls (ca. 61% Ref), Herzfrequenz (ca. 74% Ref). Erniedrigte Werte fanden sich auch für VO_2max/kg (11,6 ml/min/kg). In einem CTEPH-Kollektiv von 20 Patienten konnten Iwase et al. 2001 ebenfalls reduzierte Werte für maximale Leistung und VO_2max nachweisen.

Die maximale Sauerstoffaufnahme VO_2max ist ein Parameter, welcher die aerobe Kapazität des gesamten Körpers am besten widerspiegelt (Haber P., 2004).

VO_2max zeigte sich als ein aussagekräftiger unabhängiger prognostischer Marker für das Überleben bei PAH bzw. chronischer Herzinsuffizienz (Metra et al., 1992; Stelken et al., 1996; Gitt et al., 1999; Wensel et al., 2002). Sie hängt sowohl vom Herzzeitvolumen, als auch von der Sauerstoffextraktion der Skelettmuskulatur ab (Sullivan et al., 1988; Hambrecht et al., 1995; Keteyian et al., 1997). Über die Anpassungsreaktion und Rolle der Skelettmuskulatur bei CTEPH-Patienten ist bisher wenig bekannt. Bei PAH konnte bei maximaler Belastung eine sehr geringe

gemischtvenöse O₂-Sättigung nachgewiesen werden, was für eine adäquate O₂-Extraktion der peripheren Gewebe spricht (Dantzker et al., 1979). Einer der Faktoren, der zu einer Einschränkung des HZV führen, kann in der aktuell untersuchten Population auf einen deutlich eingeschränkten peak-O₂-Puls, welcher dem Schlagvolumen entspricht (Nery et al., 1983), zurückgeführt werden.

In unserer Untersuchung fanden sich deutlich erhöhte Werte für die CO₂-Atemäquivalente (VE/VCO₂) in Ruhe (56 ±12) und unter maximaler Belastung (65 ±17). Auch der VE/VCO₂-Slope, war deutlich erhöht. Insgesamt deutet dies auf einen ineffizienten pulmonalen Gasaustausch bei exzessiver Ventilation hin, als Folge eines Ventilations-Perfusionsmismatches.

Bei Patienten mit PAH konnte gezeigt werden, dass ein hoher VE/VCO₂-slope ein negativer Prognosemarker darstellt (Wensel et al., 2002). Ein höherer VE/VCO₂-slope wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer Vergrößerung des Totraumvolumens erklärt (Sullivan et al., 1988; Chua et al., 1997). Bei Patienten mit CTEPH konnte in früheren Studien ein Abfall des VE/VCO₂-slope sowohl unter medikamentöser als auch chirurgischer Therapie bei CTEPH nachgewiesen werden (Iwase et al. 2001; Nagaya et al. 2002). Kapitan et al. konnten zudem zeigen, dass sich das Ventilations/Perfusionsverhältnis postoperativ normalisierte und das Herzzeitvolumen anstieg.

4.3 Zusammenhang NYHA-Klasse - funktionelle Untersuchungen

Im klinischen Alltag ist die Einteilung der Leistungsfähigkeit von kardiopulmonalen Patienten in funktionelle NYHA-Klassen weit verbreitet. Diese Einteilung ist jedoch nicht gänzlich unumstritten, da die Einteilung von subjektiven Angaben des Patienten und von der individuellen Einschätzung des Untersuchers abhängen.

In dieser Untersuchung sollte deswegen überprüft werden, inwiefern es Unterschiede zwischen den NYHA-Klassen hinsichtlich der Mittelwerte (bezüglich der Variablen der invasiven bzw. nichtinvasiven diagnostischen Methoden) bei CTEPH gibt.

4.3.1 Zusammenhang NYHA-Klasse – Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist eine invasive Untersuchung, mit der das Ausmaß der pulmonalen Hypertonie direkt erfasst werden kann. Dabei ist die Höhe der pulmonal arteriellen Druckwerte für die Prognose eines Patienten mit pulmonaler Hypertonie weniger entscheidend als andere Parameter der rechtsventrikulären Funktion, wie das Herzzeitvolumen oder die zentralvenöse Sättigung (Olschewski et al. 2006)

In unserer Untersuchung zeigte sich dennoch, dass mit zunehmendem NYHA-Schweregrad auch die Höhe des systolischen, diastolischen und mittleren pulmonalarteriellen Druckes sowie die Höhe des pulmonalvaskulären Widerstandes zunehmen. Umgekehrt verhielt es sich mit dem Herzzeitvolumen, welches mit zunehmendem NYHA-Schweregrad abnahm. Der rechtsatriale Mitteldruck zeigte dagegen in unserem Patientenkollektiv keinen signifikanten Zusammenhang mit der NYHA-Klasse.

Damit kann gezeigt werden, dass bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie die gemessenen rechtsventrikulären Drucke und die Abnahme des Herzzeitvolumens sich analog zum Schweregrad der NYHA-Klasse verhalten.

4.3.2 Zusammenhang NYHA-Klasse – Spiroergometrie

Die einzigen beiden Variablen, bei denen sich die Mittelwerte signifikant zwischen allen NYHA-Klassen unterschieden, waren die maximal erbrachte Leistung (Watt) und die maximale Sauerstoffaufnahme $VO_2\text{max}$ (ml/min).

Bei den Parametern $VO_2\text{max/kg KG}$, $\text{peak-O}_2/\text{HF}$, EqCO_2max sowie $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$ konnten ebenfalls Unterschiede zwischen einzelnen NYHA-Klassen gefunden werden, die allerdings nicht zwischen allen Funktionsklassen das Signifikanzniveau erreichten (s. Abbildung 12-15).

Für EqCO_2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den NYHA-Klassen.

In unserem Patientenkollektiv mit CTEPH zeigte sich, dass die einzelnen NYHA-Klassen sich vor allem in der maximalen Leistung bzw. maximalen Sauerstoffaufnahme unterschieden. Damit geben die NYHA-Klassen auch bei CTEPH die funktionelle Einschränkung der Patienten wieder und sind ein geeignetes Mittel zur klinischen Schweregradeinteilung.

4.3.3 Zusammenhang NYHA-Klasse – 6-Minuten-Gehstrecke

In dieser Untersuchung konnten wir in den einzelnen NYHA-Funktionsklassen unterschiedliche 6-Minuten-Gehstrecken feststellen ($p=0,003$). Die zurückgelegte Distanz nahm mit dem steigenden Schweregrad der NYHA-Klasse ab. Die zurückgelegten Strecken in der NYHA-Klasse 2 und der NYHA-Klasse 3 waren signifikant höher in der NYHA-Klasse 4. Im Gegensatz zu Miyamoto et al., die bei Patienten mit CTEPH signifikante Unterschiede der Gehstrecke zwischen allen NYHA-Klassen fanden (2000), fand sich in unserem Patientenkollektiv mit CTEPH kein signifikanter Unterschied zwischen NYHA 2 und NYHA 3, was unter anderem auf die subjektive Einflüsse auf die Einteilung in beide Klassen im klinischen Alltag zurückzuführen werden könnte.

4.4 Zusammenhang 6-Minuten-Gehstrecke – Rechtsherzkatheter

Die Untersuchung der Korrelationen zwischen 6-min-Gehstrecke und hämodynamischen Parametern zeigte, dass nur das Herzzeitvolumen schwach mit der 6-Minutengehstrecke korrelierte. Die anderen erhobenen Parameter, einschließlich der pulmonalarteriellen Drücke und des pulmonalarteriellen Widerstands, wiesen keine signifikanten Zusammenhänge mit der 6-Minutengehstrecke auf.

Im Gegensatz dazu fand Miyamoto et al. (2000) in seinem Kollektiv aus PAH-Patienten neben der Korrelation der Gehstrecke mit dem Herzzeitvolumen auch einen Zusammenhang mit dem pulmonalvaskulären Widerstand.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Ausprägung der kardialen Druckverhältnisse offensichtlich nicht die funktionelle Einschränkung bei CTEPH bewirkt, sondern dass andere Mechanismen hier größeren Einfluss haben und keine Rückschlüsse von der Gehstrecke auf die invasiv bestimmten hämodynamischen Parameter gezogen werden können.

4.5 Zusammenhang 6-Minuten-Gehstrecke – Spiroergometrie

In unserer Untersuchung konnten wir für das CTEPH-Patientenkollektiv positive Korrelationen zwischen der 6-Minuten-Gehstrecke und Parametern der Spiroergometrie nachweisen. So konnte gezeigt werden, dass zwischen der 6-Minuten-Gehstrecke vs. VO_2max , maximaler Leistung, peak- O_2 -Puls und $\text{VO}_2/\text{kg KG}$ positive Zusammenhänge existieren. Miyamoto et al. fanden bei PAH-Patienten ebenfalls positive Korrelationen zwischen VO_2max bzw. peak- O_2 -Puls und der Gehstrecke. Auch bei anderen Lungenerkrankungen im Endstadium sowie fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz korrelierte die Gehstrecke mit der maximalen Sauerstoffaufnahme. (Cahalin et al., 1995, 1996).

Sehr geringe jedoch negative Korrelationen fanden sich für CO_2 -Atemäquivalente in Ruhe (VE/VCO_2 in Ruhe) und dem VE/VCO_2 -slope.

Annäherungsweise kann man also mit der zurückgelegten Wegstrecke die maximale aerobe Kapazität (siehe oben), die maximale Leistungsfähigkeit sowie das kardiale Schlagvolumen des Patienten abschätzen. Sie stellt damit ein Verfahren dar, das bei CTEPH-Patienten diagnostisch eingesetzt werden kann, auch wenn eine Spiroergometrie nicht verfügbar bzw. nicht durchführbar ist. Des Weiteren kann mit ihrer Hilfe die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen bei CTEPH schnell, einfach und kostengünstig ohne großen technischen Aufwand überprüft werden, wie in der Untersuchung von Zoia et al., die eine signifikante Verlängerung der Gehstrecke bei CTEPH nach pulmonaler Thrombendarteriektomie (2002) nachweisen konnte.

4.6 Zusammenhang 6-Minuten-Gehstrecke – Blutdruck/Herzfrequenz

Mit der Bestimmung der 6-Minuten-Gehstrecke kann eine Aussage über Blutdruckverhalten und Herzfrequenz unter maximaler Belastung gemacht werden: Positive Korrelationen ließen sich nur zwischen Gehstrecke und systolischen/diastolischem Blutdruck bzw. Herzfrequenz unter maximaler Belastung finden ($p < 0,001/p = 0,004$ bzw. $p = 0,026$). Wensel et al. zeigten 2002 dazu, dass ein niedriger systolischer Blutdruck unter Belastung ein starker negativer prognostischer Marker für das Überleben bei Patienten mit PAH war. Ähnliches konnte für Patienten

mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer $VO_2\text{max} < 14 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ gezeigt werden (Osada et al., 1998).

4.7 Zusammenhang Rechtsherzkatheter – Spiroergometrie

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist eine invasive Untersuchung, mit der das Ausmaß der pulmonalen Hypertonie direkt erfasst werden kann. Präoperativ wird sie regelmäßig durchgeführt, zumal sich nur so die PVR ableiten lässt. Eine $PVR > 300 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}^{-1}$ stellt unter anderem eine Indikation zur elektiven Thrombendarteriektomie dar (Moser et al., 1992; Lang et al., 2005; Iversen & Felderhoff, 2005).

Ziel der Arbeit war es festzustellen, ob es zwischen den Ergebnissen der nichtinvasiven Spiroergometrie und den Messwerten des invasiven Rechtsherzkatheters Zusammenhänge gibt, die ein nichtinvasives Abschätzen der Ergebnisse des Rechtsherzkatheters erlauben.

Unseres Wissens nach gibt es bisher nur zwei Studien, die diese Fragestellung teilweise und mit kleiner Fallzahl, untersucht haben (Iwase et al., 2001; Nagaya et al., 2002). Beide Arbeiten fanden positive Korrelationen zwischen $VO_2\text{max}$ und der PVR bzw. negative Korrelationen zwischen dem $VE/VCO_2\text{-slope}$ und dem PVR. Diese drei Parameter wurden verwandt, um die Wirksamkeit der untersuchten Therapien PTE (Iwase et al. 2001) und orale Beraprost-Medikation (Nagaya et al. 2002), zu untermauern.

In unserer Arbeit konnten wir ebenfalls nachweisen, dass $VO_2\text{max}$ negativ bzw. $VE/VCO_2\text{-slope}$ positiv mit dem pulmonalvaskulären Widerstand korrelierte.

Weitere Parameter, die bei Iwase et al. negative Korrelationen aufwiesen, waren $PAPm-VO_2$ sowie das $HZV-VE/VCO_2$. Positiv korreliert waren $HZV-VO_2$ und $PAPm-VE/VCO_2$. In unserer Untersuchung konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem pulmonalarteriellen Mitteldruck und dem $VE/VCO_2\text{-slope}$ finden. Auch der systolische und diastolische pulmonalarterielle Druck korrelierten nicht mit dem $VE/VCO_2\text{-slope}$, was dafür spricht, dass die pulmonalarteriellen Drücke nicht unmittelbar für die bei der CTEPH vorhandene übermäßige Ventilation mit ineffizientem Gasaustausch verantwortlich sind.

Rhodes et al. untersuchten 1991, inwieweit die Variablen des Rechtsherzkatheters mit der maximalen Leistung unter ergometrischer Belastung bei PAH korrelieren. Am deutlichsten fand sich ein negativer Zusammenhang zum RAPm. Für RAPm konnte bei PAH-Patienten gezeigt werden, dass er einer der besten Prognoseparameter für das Überleben ist (Rich et al., 1984; Glanville et al., 1987; D'Alonzo et al., 1991; Wensel et al., 2002). Saouti et al. konnten 2009 für CTEPH ebenfalls die prognostische Relevanz des RAPm, neben PVR und PAPm, darstellen. In unserer Untersuchung fand sich ebenfalls ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen maximaler Leistung und rechtsatrialem Mitteldruck. Die Erhöhung des RAPm spiegelt die rechtsventrikuläre im Rahmen einer pulmonalvaskulären Erkrankung wider.

Weiterhin zeigten sich positive Zusammenhänge des RAPm mit den Parametern der Atemeffizienz EqCO_2 und VE/VCO_2 , sowie ein negativer Zusammenhang mit der maximalen Sauerstoffaufnahme.

Die Höhe des RAPm scheint also mit ein entscheidender Faktor zu sein, der die körperliche Leistungsfähigkeit und die Atemeffizienz von CTEPH-Patienten beeinflusst.

4.8 Zusammenhang Spiroergometrie – Blutdruck (unter maximaler Belastung)

Der systolische Blutdruck unter maximaler Belastung korrelierte in unserer Untersuchung positiv mit der maximalen Leistung VO_2max , $\text{VO}_2\text{max}/\text{kg KG}$ und dem Sauerstoffpuls. Negative Korrelationen fanden sich zu Parametern des Kohlendioxidgasaustausches (EqCO_2max und $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$).

Der diastolische Blutdruck unter maximaler Belastung korrelierte hingegen nur mit VO_2max und $\text{VO}_2\text{max}/\text{kg KG}$. Auch waren diese Korrelationen schwächer als zum systolischen Blutdruck.

Daraus lässt sich ableiten, dass die maximale Höhe des Blutdrucks, insbesondere des systolischen, eine wichtige Rolle für den Gasaustausch bei CTEPH spielt und somit die Leistungsfähigkeit des Patienten mitbestimmt.

4.9 Zusammenhang Echokardiographie – Rechtsherzkatheter

Die Echokardiographie ist ein diagnostisches Standardverfahren zur Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes und ist oftmals das erste Verfahren, dass den Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie lenkt.

Da sie aber nur eine Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes erlaubt, wollten wir in dieser Arbeit klären, inwieweit der geschätzte Druck mit dem tatsächlichen systolischen pulmonalarteriellen Druck, invasiv über Rechtsherzkatheter bestimmt, bei CETPH übereinstimmt.

Arcasoy et al. gingen 2003 dieser Fragestellung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge fortgeschrittener Lungenerkrankungen nach. Der systolische pulmonalarterielle Druck bestimmt durch Echokardiographie bzw. Rechtsherzkatheter korrelierten in dieser Untersuchung signifikant miteinander, jedoch unterschied sich Druck in über der Hälfte der Fälle um mehr als 10 mmHg, und bei fast fünfzig Prozent der Probanden wurde eine pulmonale Hypertonie echokardiographisch fälschlicherweise diagnostiziert. In einer ähnlichen Untersuchung konnten Fischer et. al. 2009 bei unterschiedlichen Formen der pulmonalen Hypertonie eine Über- bzw. Unterschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks mittels transthorakaler Echokardiographie in 48% der Fälle nachweisen.

Die vorliegende Studie ist unseres Wissens die erste Untersuchung an einem reinen Kollektiv aus CTEPH-Patienten. Auch in unserer Untersuchung gab es Diskrepanzen des ermittelten pulmonalarteriellen Drucks zwischen beiden Untersuchungsverfahren. Zwar korrelierten die Ergebnisse ähnlich gut ($r=0,616$) wie bei Arcasoy et al. 2003, Laaban et al. 1989, Bach et al. 1998 und Tramarin et al 1991 ($r=0,65-0,73$), jedoch weniger deutlich als in vorherigen Studien mit kardialen Patientengut ($r=0,93-0,97$) (Yock et al., 1984; Berger et al., 1985; Currie et al., 1985). In gut 46 Prozent der Untersuchungen lag der geschätzte RVSP um mehr als 10 mmHg vom tatsächlichen mittels Rechtsherzkatheter gemessenem PAPsys ab. In 22% der Fälle betrug diese Abweichung mehr als 20 mmHg und in 22% der Fälle sogar mehr als 30 mmHg.

Da das hier untersuchte Patientenkollektiv auch invasiv eine gesicherte pulmonale Hypertonie hatte konnte mit dieser Studienkonzeption nicht die mögliche Anzahl falsch positiver pulmonaler Hypertonien nachgewiesen werden. Bei rund sieben

Prozent fanden sich falsch negative Ergebnisse mit echokardiographisch bestimmten systolischem pulmonalarteriellen Druck unter 45 mmHg).

Schlussfolgernd muss festgestellt werden, dass die Echokardiographie ein kostengünstiges, nicht invasives und risikoarmes Verfahren ist, das eine pulmonale Hypertonie bei chronisch thromboembolischen Geschehen im Großteil der Fälle diagnostizieren kann, allerdings liefert sie bei einem kleinen Teil der Probanden falsch negative Ergebnisse. Einschränkend muss allerdings festgestellt werden, dass der geschätzte RVSP nur eine Schätzung des Ausmaßes der pulmonalen Hypertonie erlaubt, da er in fast der Hälfte der Fälle um mehr als 10 mmHg vom invasiv gemessenem Wert abweicht. Die Erfassung weiterer Parameter der Rechtsherzfunktion ist unbedingt zur Beurteilung und Planung der Diagnostik erforderlich (Galiè et al. 2009).

4.10 Vergleich der Patientengruppe mit Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie vs. der Patientengruppe ohne Indikation zur pulmonalen Thrombendarteriektomie

Im Vergleich dieser beiden Subgruppen hinsichtlich der Ergebnisse der apparativen Diagnostik fand sich bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung ein signifikanter höherer diastolischer pulmonalarterieller Druck bei den Patienten ohne OP-Indikation. Die übrigen hämodynamischen Parameter unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Da ein höherer diastolischer Druck als ungünstiger Prognoseparameter identifiziert wurde (Tscholl et al. 2001), spiegelt dieser Befund unter anderem die sorgfältige Analyse der vorhandenen Risikofaktoren bei der Indikationsstellung zur PTE wider.

Die Parameter der Lungenfunktionsdiagnostik und des 6-Minutengehtests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Unter den spiroergometrischen Messgrößen fand sich ein signifikant höherer VE/VCO₂-slope in der Gruppe mit Indikation zur PTE als in der Gruppe ohne Operationsindikation. Die Erhöhung des VE/VCO₂-slope gilt als Zeichen einer pathologischen Atemeffizienz, das heißt als Zeichen eines Ventilations-Perfusionsmismatches (Ewert et al 2005). Bei Iwase et al. 2001 und Nagaya et al. 2002 und Matsuda et al. 2006 wurden bei chronisch thromboembolischer

pulmonaler Hypertonie erhöhte Werte des VE/VCO₂-slope nachgewiesen, welche unter medikamentöser Therapie (Beraprost oral) sowie nach PTE deutlich abfielen. Der VE/VCO₂-slope korreliert in unserer Untersuchung mit wichtigen Messgrößen des Rechtsherzkatheters, welche postoperativ ebenfalls deutlich und langfristig verbessert werden, wie in mehreren Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (Nagaya et al. 2002, Freed et al. 2008). Der VE/VCO₂-slope könnte als ein Parameter bei der Evaluation zur PTE mit einfließen, der Stellenwert dieser Untersuchung in Bezug auf die Unterscheidung zwischen operablen und nichtoperablen Patienten müsste jedoch prospektiv evaluiert werden.

4.11 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Untersuchung wurden in einem großen Kollektiv von Patienten mit CTEPH funktionelle Parameter analysiert und damit das Krankheitsbild der CTEPH weiter charakterisiert. In diesem Datensatz wurden bei Patienten mit CTEPH ähnliche funktionelle Einschränkungen gezeigt wie bei den bisher umfassender untersuchten Patienten mit PAH. Bei Patienten mit CTEPH bestanden ähnliche Veränderungen der Lungenfunktion, sowie Korrelationen zwischen Hämodynamik und funktioneller NYHA-Klasse wie bei Patienten mit PAH. Der echokardiographisch abgeschätzte RVSP erlaubt auch bei Patienten mit CTEPH nur eine Schätzung des Ausmaßes der pulmonalen Hypertonie, da er in fast der Hälfte der Fälle um mehr als 10 mmHg vom invasiv gemessenen Wert abweicht.

Von den untersuchten funktionellen Belastungsverfahren spiegelt die Spiroergometrie die hämodynamischen Veränderungen bei CTEPH deutlicher wider und erlaubt genauere Einblicke in die pathophysiologischen Mechanismen der Leistungseinschränkung bei CTEPH als der 6-Minuten-Gehtest. Beide Untersuchungsmethoden sollten daher in der Erfolgskontrolle klinischer Behandlung sowie innerhalb von Therapiestudien ergänzend zueinander verwendet werden.

Insgesamt waren operable und nicht-operable Patienten mit CTEPH funktionell kaum voneinander zu unterscheiden. Zur Indikationsstellung einer erfolgreichen pulmonalen Thrombendarteriektomie werden bildgebende Verfahren in Zusammenschau mit funktionellen Parametern einschließlich Hämodynamik und die Beurteilung durch einen erfahrenen Operateur benötigt.

Unter den hier untersuchten präoperativen apparativen Verfahren war allein die VE/VCO₂-slope bei Patienten mit Indikation zur pulmonalen Thrombendarterektomie signifikant höher als bei Patienten ohne OP-Indikation und könnte daher ein weiterer Parameter zur Evaluation eines operativen Vorgehens sein.

5. Literaturverzeichnis

1. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am J Respir Crit Care Med, 2002; 166: 111-117.
2. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MSJ, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med, 2003; 167: 735-740.
3. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF. Outcome after pulmonary thromboendarterectomy. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1999; 11: 164-71.
4. Bach DS, Curtis JL, Christensen PJ, Iannettoni MD, Whyte RI, Kazerooni EA, Armstrong W, Martinez FJ. Preoperative echocardiographic evaluation of patients referred for lung reduction surgery. Chest, 1998; 114:972-980.
5. Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. Eur J Pharmacol, 1992; 210: 221-222.
6. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. J Am Coll Cardiol, 1985; 6: 750-756.
7. Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt JP, Huynh TV, Auger WR, Fedullo PF, Kapelanski DP. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. Radiology, 1997; 204(3): 695-702.
8. Bondermann D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thromb Haemost, 2003; 90: 372-376.

9. Bondermann D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2005; 128(4): 2599-2603.
10. Bondermann D, Wilkens H, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischnig A, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary Hypertension and associated medical conditions. *Eur Respir J* 2009; 33(2): 325-31.
11. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, Humbert M, Hoeper M. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc*, 2006; 3: 594-600.6; 30
12. Brinkhous KM, Sandberg H, Garris JB, Mattson C, Palm M. Purified human factor VIII procoagulant protein: comparative hemostatic response after infusions into hemophilic and von Willebrand disease dogs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985; 82: 8752-8756.
13. British cardiac guidelines and medical practise committee. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practise. *Heart*, 2001; 86 (Suppl. 1): 1-13.
14. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec W, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest*, 1996; 110: 325-332.
15. Cahalin LP, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-Min Walk Test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest*, 1995; 108: 452-459.
16. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical correlates and prognostic significance of

the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1585-1590.

17. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ., Jenkins DJ, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SSL, Armstrong IJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG and Pepke-Zaba J. Improved Outcomes in Medically and Surgically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177(10):1122-1127
18. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, Reeder GS, Nishimura RA, Tajik AJ. Continuous wave Doppler estimation of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterisation study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 6: 750-756.
19. Daily PO, Dembitsky WP, Iversen S. Technique of pulmonary thrombendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Card Surg*, 1989; 4(1): 10-24.
20. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*, 1991; 115: 343-349.
21. Dantzker DR, Bower JS. Mechanism of gas exchange abnormality in patients with chronic obliterative pulmonary vascular disease. *J Clin Invest*, 1979; 64: 1050-1055.
22. Dantzker DR, D'Alonzo GE, Bower SB, Popat K, Crevey BJ. Pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic obliterative pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*, 1984; 130: 412-416.
23. D'Armini AM, Cattadori B, Monterosseo C, Klersy C, Emmi V, Piovella F, Minzioni G, Vigano M. Pulmonary thrombendarterectomy in patients with chronic

thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic characteristics and changes. Eur J Cardiothorac Surg, 2000; 18: 696-701.

24. Darteville P, Fadel E, Chapelier A, Macchiarini P, Cerrina J, Leroy-Ladurie F, Parquin F, Simonneau F, Parent F, Humbert M, Simonneau G. Thromboendarterectomy pulmonaire sous video-angioscopie et arrêt circulatoire : une alternative à la transplantation cardiopulmonaire dans l'hypertension artérielle pulmonaire postembolique. Chirurgie, 1998; 123 : 32-40.
25. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiéry JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. Eur Respir J, 2004; 23: 747-751.
26. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Sauerstoff-Langzeit-Therapie bei schwerer chronischer Hypoxämie. Pneumologie, 1993; 47: 2-4.
27. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland C. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1991; 324: 1539-1547.
28. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. Eur Respir J, 2000; 15: 440-448.
29. Ewert R, Opitz CF, Wensel R, Halank M, Winkler J, Lodziewski S, Felix SB. Beurteilung der kardiopulmonalen Funktion und Belastungstests bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Herz, 2005; 30: 318-325.
30. Fagan KA, Mc Murtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease. Respir Res, 2001; 2: 90-101.

31. Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search of the missing link. *Eur Respir J*, 2000; 15: 435-437.
32. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Fernandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2001; 103(1):10-13.
33. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Medicine*, 2009; 179(7):615-621.
34. Fishman AJ, Moser KM, Fedullo PF. Perfusion lung scans vs. pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1983; 84(6): 679-683.
35. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1034-1041
36. Freed DH, Thomson BM, Tsui S, Dunning JJ, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Jenkins DP. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34(3):525-529.
37. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ., Simonneau G, Piori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Mc Gregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J. Task Force. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004; 25: 2243-78.

38. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. Sildenafil Use Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005; 353(20): 2148-2157.
39. Galiè N, Hoeper M M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M and Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009 34: 1219-1263
40. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long term treatment of non operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-1141.
41. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-221.
42. Gitt AK, Bergmeier C, Winkler R, Prognostische Bedeutung der maximalen O₂-Aufnahme bei chronischer Herzinsuffizienz. *Atemw-Lungenkrkh* 1999; 9: 497-502.
43. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary pulmonary hypertension: length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest*, 1987; 91: 675-681.
44. Haass M, Zugck C, Kübler W. Der 6-Minuten-Gehtest: Eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz? *Z Kardiol* 2000; 89: 72-80.

45. Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie. Interpretation und Befunderstellung. Springer-Verlag/Wien; 2004.
46. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2005; 128(4): 2363-2367.
47. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kübler W, Schuler G. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239-49.
48. Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*, 1983; 128: 163-165.
49. Iversen S, Felderhoff T. Chirurgie der chronischen pulmonalen Druckerhöhung. Indikationen und Ergebnisse der pulmonalen Thrombendareriektomie. *Herz*, 2005; 30: 274-80.
50. Iwase T, Nagaya N, Ando M, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, Takaki H, Goto Y, Ohkita Y, Uematsu M, Nakanishi N, Miyataka K. Acute and chronic effects of surgical thrombendarterectomy on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2001; 86:188-192.
51. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopEerable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*; 2008; Dec 16;52(25):2127-34.

52. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-1464.
53. Jick H, Slone D, Westerholm B. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. *Lancet*, 1969; 1: 539-542.
54. Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, Moser KM. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*, 1989; 139: 1149-1154.
55. Kapitan KS, Clausen JL, Moser KM. Gas exchange in chronic thromboembolism after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest*, 1990; 98:14-19.
56. Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR. Exercise testing and training of patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiopulm Rehabil*, 1997; 17: 19-28.
57. King MA, Ysrael M, Bergin CJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. *AJR Am J Roentgenol*, 1998; 170: 955-960.
58. Klepetko W, Moritz A, Burghuber OC, Ziesche R, Kneussl M, Lang I, Mares P, Hiesmayer M, Kontrus M, Herold C, Wisser W, Lammer J, Wolner E. Die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertension und ihre Behandlung mit der pulmonalen Thromboendarterektomie. *Wien Klin Wochenschr*, 1995; 107/13: 396-402.
59. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbrouke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 1995; 345: 152-155.

60. Kramm T, Eberle B, Guth S, Mayer E. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005; 28: 882-888.
61. Laaban JP, Diebold B, Zelinski R, Lafay M, Raffaul H, Rochemayre J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 1989; 96: 1258-1262.
62. Lang IM, Bondermann D, Jakowitsch J, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Kneussi M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: update 2004. *Eur Respir Mon*, 2003; 27: 243-252.
63. Lausberg H., Tscholl D., Schäfers H.-J. Pulmonale Thrombendarteriektomie. *Anaesthesist* 2004, 53: 748-752
64. Lewczuk J, Pisko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, Wrabec K. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*, 2001; 119: 818-823.
65. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol*, 2004; 37(3): 219-225.
66. Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S. Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82(4): 1338-1343.
67. Menzel T, Wagner S, Kramm T, Mohr-Kahaly S, Mayer E, Braeuninger S, Meyer J. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2000; 118: 897-903.

68. Metra M, Dei Cas L, Panina G, Visioli O. Exercise hyperventilation in chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol*, 1992; 70: 622-628.
69. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, Wilkens H, Breuer C, Kübler W, Borst MM. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax*, 2002; 57: 473-476.
70. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S. Clinical Correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 487-492.
71. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ, Olson LK, Channick RN, Fedullo PF, Moser KM. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 1996; 110: 399-403.
72. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J*, 1992; 5: 334-342.
73. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 1993; 103: 685-692.
74. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation*, 1995; 91: 741-745.
75. Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T, Oya H, Uematsu M, Kyotani S, Sakamaki F, Sato N, Nakanishi N, Miyatake K. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*, 2002; 87: 340-345.

76. Nery LE, Wasserman K, French W, Oren A, Davis JA. Contrasting cardiovascular and respiratory responses to exercise in mitral valve and chronic obstructive pulmonary diseases. *Chest*, 1983; 83: 446- 453.
77. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N et al.. Aerosolized Iloprost
Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 347: 322-329.
78. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie*, 2006; 60: 749-771
79. Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, Miyatake K. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest*, 2003; 123(5): 1583-1588.
80. Osada N, Chaitman BR, Miller LW, Yip D, Cishek MB, Wolford TL, Donohue TJ. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 577-582.
81. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Illiceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2257-2264.
82. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax*, 1999; 54: 1107-1118.
83. Pitton MB, Herber S, Mayer E, Thelen M. Pulmonary balloon angioplasty of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in surgically inaccessible cases. *Rofo*, 2003; 75(5): 631-634.

84. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007 Nov; 30(5): 922-927.
85. Rhodes J, Barst RJ, Garofano RP, Thoele DG, Gersony WM. Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18:1738-1744.
86. Rich S, Levy PS. Characteristics of surviving and non-surviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med*, 1984; 76: 573-578.
87. Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension (Evian, France, 1998). The World Health Organization publication via the internet.
88. Riedel M, Stanek V, Widinsky J, Prevosky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: Late prognosis and evolution of hemodynamic hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.
89. Ryan KL, Fedullo PF, Clausen J, Moser KM. Pulmonary function in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*, 1986; 84: 679-683.
90. Saouti N, de Man F, Westerhof N, Boonstra A, Twisk J, Postmus PE, Vonk Noordegraaf A. Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2009; 103(7):1013-1019.
91. Schmidt RF, Thews G, Lang F. *Physiologie des Menschen*, 28. Auflage, Springer Verlag 2000.

92. Steenhuis LH, Groen HJM, Koeter GH, van der Mark ThW. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J*, 2000; 16: 276-281.
93. Stelken AM, Younis LT, Jennison S, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, Kargl D, Chaitman BR. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27: 345-352.
94. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise Training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation*, 1988; 78: 506-515.
95. Taylor HL, Buskirk E, Henschel A. Maximal oxygen intake as an objective measure of cardi-respiratory performance. *J Appl Physiol*, 1955; 8: 73-80.
96. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9(6): 838-847.
97. Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre study. *Eur Heart J*, 1991; 12: 103-111.
98. Tscholl D, Langer F, Wendler O, Wilkens H, Georg T, Schäfers HJ. Pulmonary thromboendarterectomy - risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001; 19(6): 771-776
99. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*, 2007 May;48(5): 680-4.

100. Viner SM, Bagg BR, Auger WR, Ford GT. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Progress Cardiovasc dis*, 1994; 37(2): 79-92
101. Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JJ. Factor VIII and von Willebrand factor. *Thromb Haemost*, 1998; 79: 456-465.
102. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 1979; 57: 1163-1184.
103. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2. ed. Lea & Febiger / Philadelphia, Baltimore, Hong Kong, 1994.
104. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, 2002; 106: 319-324.
105. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, Böhm M, Sybrecht GW. Effects of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2001; 104: 1218-1222.
106. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1998 May 1; 81(9): 1157-1161.
107. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*, 1984; 70: 657-662.

108. Zoia MC, D'Armini AM, Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, Klersy F, Piovella F, Vigano M, Cerveri I. Mid terms effects of pulmonary thrombendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status. *Thorax*, 2002; 57: 608-612.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der funktionellen NYHA-Klassen bei CTEPH.....	32
Abbildung 2: Häufigkeiten (%) von Koagulopathien bei CTEPH.....	33
Abbildung 3: Häufigkeiten der AB0-Blutgruppenverteilung.....	33
Abbildung 4: Zusammenhang zwischen systolischem pulmonalarteriellem Druck und funktioneller NYHA-Klasse.....	44
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellem Druck und funktioneller NYHA-Klasse.....	44
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellem Mitteldruck und funktioneller NYHA-Klasse.....	45
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und funktioneller NYHA-Klasse.....	45
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und funktioneller NYHA-Klasse.....	46
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und funktioneller NYHA-Klasse.....	46
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen maximaler Leistung und funktioneller NYHA-Klasse.....	47
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und funktioneller NYHA-Klasse.....	48
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen $VO_2\text{max/kg KG}$ und funktioneller NYHA-Klasse.....	48
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Sauerstoffpuls und funktioneller NYHA-Klasse.....	49
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Atemäquivalent für CO_2 und funktioneller NYHA-Klasse.....	49
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen VE/VCO_2 und funktioneller NYHA-Klasse.....	50
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und funktioneller NYHA-Klasse.....	51
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und funktioneller NYHA-Klasse.....	51

Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und funktioneller NYHA-Klasse.....	52
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und funktioneller NYHA-Klasse.....	53
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und 6-Minuten-Gehstrecke.....	54
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und maximaler Belastung.....	55
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und maximaler Belastung%Ref.....	55
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und maximaler Sauerstoffaufnahme.....	55
Abbildung 24: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und maximaler Sauerstoffaufnahme%Ref.....	55
Abbildung 25: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und VO ₂ max/kg KG.....	56
Abbildung 26: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Sauerstoffpuls.....	56
Abbildung 27: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und der maximalen CO ₂ -Abgabe.....	56
Abbildung 28: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und VE/VCO ₂ -slope.....	57
Abbildung 29: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung.....	58
Abbildung 30: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und diastolischem Blutdruck unter maximaler Belastung.....	58
Abbildung 31: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Herzfrequenz unter maximaler Belastung.....	58
Abbildung 32: Zusammenhang zwischen systolischem pulmonalarteriellen Druck und maximaler O ₂ -Aufnahme.....	60
Abbildung 33: Zusammenhang zwischen systolischem pulmonalarteriellen Druck und maximaler CO ₂ -Abgabe.....	60
Abbildung 34: Zusammenhang zwischen systolischem pulmonalarteriellen Druck und PETCO ₂ max.....	60

Abbildung 35: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellm Druck und maximaler Leistung.....	61
Abbildung 36: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellm Druck und maximaler Sauerstoffaufnahme.....	61
Abbildung 37: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellm Druck und $\text{VO}_2\% \text{Ref.}$	61
Abbildung 38: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellm Druck und $\text{VO}_2\text{max/kg KG.}$	61
Abbildung 39: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellm Druck und Sauerstoffpuls.....	62
Abbildung 40: Zusammenhang zwischen diastolischem pulmonalarteriellm Druck und maximaler CO_2 -Abgabe.....	62
Abbildung 41: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellm Mitteldruck und maximaler Leistung.....	62
Abbildung 42: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellm Mitteldruck und maximaler Sauerstoffaufnahme.....	63
Abbildung 43: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellm Mitteldruck und maximaler Sauerstoffaufnahme.....	63
Abbildung 44: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellm Mitteldruck und $\text{VO}_2\text{max/kg KG.}$	63
Abbildung 45: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellm Mitteldruck und Sauerstoffpuls.....	63
Abbildung 46: Zusammenhang zwischen pulmonalarteriellm Mitteldruck und CO_2 -Abgabe.....	64
Abbildung 47: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und maximaler Leistung.....	65
Abbildung 48: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und maximaler Sauerstoffaufnahme.....	65
Abbildung 49: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und maximaler Sauerstoffaufnahme%Ref.....	65
Abbildung 50: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und $\text{VO}_2\text{max/kg KG.}$	65
Abbildung 51: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und Atemäquivalent für CO_2 maximaler Belastung.....	66

Abbildung 52: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und VE/VCO ₂ -slope.....	66
Abbildung 53: Zusammenhang zwischen rechtsatrialem Mitteldruck und PETCO ₂ max.....	66
Abbildung 54: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und maximaler Leistung.....	67
Abbildung 55: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und maximaler Sauerstoffaufnahme.....	67
Abbildung 56: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und VO ₂ max%Ref.....	67
Abbildung 57: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und VO ₂ max/kg KG.....	68
Abbildung 58: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und Sauerstoffpuls.....	68
Abbildung 59: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und maximaler CO ₂ -Abgabe.....	68
Abbildung 60: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und Atemäquivalent für CO ₂	68
Abbildung 61: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und VE/VCO ₂ -slope.....	69
Abbildung 62: Zusammenhang zwischen Herzzeitvolumen und PETCO ₂ unter maximaler Belastung.....	69
Abbildung 63: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und maximaler Leistung.....	70
Abbildung 64: pulmonalvaskulärem Widerstand und maximaler Sauerstoffaufnahme.....	70
Abbildung 65: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und VO ₂ max%Ref.....	70
Abbildung 66: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und VO ₂ max/kg KG.....	70
Abbildung 67: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und Sauerstoffpuls.....	71
Abbildung 68: Zusammenhang pulmonalvaskulärem Widerstand und maximaler CO ₂ -Abgabe.....	71

Abbildung 69: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und Atemäquivalent für CO ₂	71
Abbildung 70: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und VE/VCO ₂ -slope.....	72
Abbildung 71: Zusammenhang zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand und PETCO ₂ unter maximaler Belastung.....	72
Abbildung 72: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und maximaler Leistung.....	73
Abbildung 73: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und maximaler Leistung%Ref.....	73
Abbildung 74: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und maximaler Sauerstoffaufnahme...	73
Abbildung 75: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und VO ₂ max%Ref.....	73
Abbildung 76: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und VO ₂ max/kg KG.....	74
Abbildung 77: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und Sauerstoffpuls.....	74
Abbildung 78: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und Atemäquivalent für CO ₂	74
Abbildung 79: Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und VE/VCO ₂ -slope.....	74
Abbildung 80: Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und maximaler Sauerstoffaufnahme...	75
Abbildung 81: Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und VO ₂ max%Ref.....	75
Abbildung 82: Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und VO ₂ max/kg KG.....	75
Abbildung 83: Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck unter maximaler Belastung und maximaler CO ₂ -Abgabe.....	75
Abbildung 84: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und maximaler Leistung.....	76
Abbildung 85: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und maximaler Leistung%Ref.....	76

Abbildung 86: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und maximaler Sauerstoffaufnahme.....	76
Abbildung 87: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und $\text{VO}_2\text{max/kg KG}$	76
Abbildung 88: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und $\text{VO}_2\text{max/kg KG}$	77
Abbildung 89: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und Sauerstoffpuls.....	77
Abbildung 90: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und CO_2 -Abgabe.....	77
Abbildung 91: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und Atemäquivalent für CO_2	77
Abbildung 92: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und $\text{VE/VCO}_2\text{-slope}$	78
Abbildung 93: Zusammenhang zwischen Herzfrequenz unter maximaler Belastung und PETCO_2	78
Abbildung 94: Zusammenhang zwischen dopplersonographisch bestimmtem RVSP und invasiv gemessenem systolischem pulmonalarteriellen Druck.....	80

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie gemäß der „4th World Symposium on Pulmonary Hypertension“(Dana Point 2008).....	8
Tabelle 2: Alter und Body-mass-Index.....	31
Tabelle 3: Ergebnisse Rechtsherzkatheter.....	34
Tabelle 4: Ergebnisse Blutgasanalyse in Ruhe und unter maximaler Belastung..	35
Tabelle 5: Lungenfunktionsparameter bei CTEPH.....	36
Tabelle 6: Parameter der Spiroergometrie bei CTEPH.....	37
Tabelle 7: Blutdruck und Herzfrequenz während Spiroergometrie.....	38
Tabelle 8: Häufigkeit der Indikation zur PTE.....	38
Tabelle 9: Mittelwerte Rechtsherzkatheter OP-Indikaton vs. keine OP-Indikation.....	39
Tabelle 10: Mittelwertvergleich Rechtsherzkatheter OP-Indikation vs. keine OP-Indikation.....	39
Tabelle 11: Mittelwerte Lungenfunktion OP-Indikation vs. keine OP-Indikation....	40
Tabelle 12: Mittelwertvergleich Lungenfunktion OP-Indikation vs. keine OP-Indikation.....	41
Tabelle 13: Mittelwerte Spiroergometrie OP-Indikation vs. keine OP-Indikation...	42
Tabelle 14: Mittelwerte Spiroergometrie OP-Indikation vs. keine OP-Indikation...	42
Tabelle 15: Mittelwerte 6-Minuten-Gehstrecke OP-Indikation vs. keine OP-Indikation.....	43
Tabelle 16: Mittelwertvergleich 6-Minuten-Gehstrecke OP-Indikation vs. keine OP-Indikation.....	43
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Variablen der Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	53
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Variablen der Spiroergometrie.....	54
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und Blutdruck bzw. Herzfrequenz unter maximaler Belastung.....	57

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen Rechtsherzkatheter und Spiroergometrie.....	59
Tabelle 21: Übereinstimmung des dopplersonographisch bestimmten RVSP und des mittels Rechtsherzkatheter gemessenem PAPsys.....	79
Tabelle 22: Genauigkeit des dopplersonographisch bestimmten RVSP verglichen mit dem mittels Rechtsherzkatheter ermitteltem PAPsys..	79
Tabelle 23: Falsch negative Diagnosen Pulmonale Hypertonie bei dopplersonographischer Bestimmung des RVSP.....	80

6. Veröffentlichung der Studienergebnisse

46.Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Berlin 2005:

H. Wilkens, J. Klemm, B. Weingard, D. Tscholl, H.J. Schäfers, G.W. Sybrecht.

Risikoprofil von Patienten mit chronisch thrombembolischer pulmonaler Hypertonie.

Posterdiskussion

European respiratory society-Kongress (Berlin, 4.-8. Oktober 2008):

J. Klemm, H. Wilkens, C. Frantz, T. Kramm, G.W. Sybrecht

Cardiopulmonary exercise testing, six-minute walk and hemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

E-communication E1421

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. R. Bals Direktor der Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie, Allergologie, Beatmungs-und Umweltmedizin der Universitätsklinik Homburg/Saar, für die Möglichkeit meine Arbeiten an der Dissertation durchzuführen und zu vollenden.

Frau Prof. Dr. med. H. Wilkens, Oberärztin an der Klinik für Innere Medizin V und Leiterin der Ambulanz für pulmonale Hypertonie, Mukoviszidose und Lungentransplantation für die Überlassung des interessanten Themas, ihre Hilfsbereitschaft während der Datenerhebung, ihre Diskussionsbereitschaft und richtungsweisenden Anregungen.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Innere Medizin V, die mir bei der Erstellung der Arbeit zur Seite standen.

Herrn Dr. T. Georg vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinischer Informatik der Universität des Saarlandes für seine Anregungen in der Planungsphase.

8. Lebenslauf

Name, Vorname	Klemm, Jochen
Geburtsdatum / -ort	16.06.1979 in Saarbrücken
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
1985-1989	Bismarck-Schule Friedrichsthal
1989-1998	Theodor-Heuss-Gymnasium Sulzbach
Juni 1998	Allgemeine Hochschulreife
1998 - 1999	Zivildienst
1999 - 2006	Medizinstudium an der Universität des Saarlandes
2001 - 2002	Studium an der Universität Rennes (Frankreich)
September 2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2005 - April 2006	Praktisches Jahr an der Caritasklinik St. Theresia Saarbrücken
April 2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2006	Approbation als Arzt
06/2006 – 12/2009	Assistenzarzt Innere Medizin am SHG-Klinikum Merzig
01/2010- 09/2010	Assistenzarzt Praxis Dr. Dr. G. Klemm (Internist) Sulzbach
seit 10/2010	Assistenzarzt Praxis M. Wolf (Allgemeinmedizin) Rehlingen-Siersburg